

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1922-1923 — N° 140

Dépistage de la Tuberculose

et

Réaction de Déviation du Complément

(à l'Antigène de BESREDKA)

THÈSE

PRÉSENTÉE

À LA FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henry BOUVIER

Diplômé de Microbiologie de l'Université de Lyon

né à CHANAS (Isère), le 30 Septembre 1896



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

—
1923

DÉPISTAGE DE LA TUBERCULOSE
ET RÉACTION DE DÉVIATION DU COMPLÉMENT
(A L'ANTIGÈNE DE BESREDKA)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553220_0020

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1922-1923 — N° 140

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE CLINIQUE G. GREMY

9, Rue de Metz, COURBEVOIE (Seine)

Dépistage de la Tuberculose

et

Réaction de Déviation du Complément

(à l'Antigène de BESREDKA)

THÈSE

PRÉSENTÉE

À LA FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henry BOUVIER

Diplômé de Microbiologie de l'Université de Lyon

né à CHANAS (Isère), le 30 Septembre 1896



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

—
1923

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. HUGOUNENQ
Doyen	MM. J. LEPINE.
Assesseur	ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT,
A. FLORENCE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TESSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique	COMMANDEUR.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires	WEILL
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	POLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	LANNOIS
Chimie biologique et médicale	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie	N-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Histologie	BRETIN
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales	POLICARD
Anatomie pathologique	DOYON
Chirurgie opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	Etienne MARTIN
	COURMONT (P.)
	PIC
	MOREAU

PROFESSEURSTITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CANDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Embryologie	GRÀVIER.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	TRILLAT	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	SARVONAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (L.)	FLORENCE (G.)	BONNET
TAVERNIER	PIÉRY	ROCHAIX	NOEL, chargé
CADE	COTTE	CORDIER	des fonctions
GARIN	DUROUX		

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. COURMOND, *président*, M. PIÉRY, *assesseur*
MM. ROCHAIX et FAVRE, *agregés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE TRÈS REGRETTÉ

A MA MÈRE

Avec toute mon affection,

A MA SŒUR ET A MON FRÈRE

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-ONCLES :

LE DOCTEUR A. BERNE

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon

Chirurgien en Chef de la Charité

ET

LE DOCTEUR A. VIENNOIS

Chevalier de la Légion d'Honneur

Assistant du Professeur OLLIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL COURMONT

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon

Médecin des Hôpitaux de Lyon

Avec nos sentiments de respectueuse
gratitude pour le bienveillant accueil
que nous avons toujours reçu de lui et
pour le très grand honneur qu'il nous
fait d'accepter la présidence de cette
thèse.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX
DE LYON

En hommage de respectueuse reconnaissance.

AVANT-PROPOS

Ayant eu l'occasion, durant notre séjour dans plusieurs Laboratoires à Lyon et à Paris, d'étudier plus spécialement les réactions concernant la Tuberculose, il nous a paru intéressant de consacrer à cette question ce premier travail.

Nous tenons tout d'abord à remercier ici tous ceux dont les leçons, les conseils, l'aide, nous ont été utiles pendant ces quelques années d'études.

Que M. Grémy veuille bien agréer l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour avoir bien voulu nous confier son Laboratoire d'Analyses et nous autoriser à nous servir de quelques-unes des recherches qui y ont été effectuées.

M. le Docteur Girard, Chef de Laboratoire général de Bactériologie à l'Hôpital des Enfants Malades, Directeur technique du Laboratoire des Immunizols Grémy, a été pour nous un conseiller précieux et particulièrement pour ce travail, qu'il nous a aidé à mettre au point; qu'il soit persuadé de toute notre gratitude.

Mlle le Docteur Bass, qui a été notre Collègue aux Laboratoires Grémy, et s'est spécialisée dans la pratique des réactions de Besredka, a été assez aimable pour nous communiquer les secrets de son expérience, et nous l'en remercions sincèrement.

Nous conserverons toujours ineffaçable le souvenir des Maîtres éminents qui nous ont guidé de leurs conseils et encouragé de leur bienveillance, aussi bien pendant nos heureuses années d'études à la Faculté et dans les Hôpitaux de Lyon, que durant les tristes mois de la guerre, dans les Ambulances et Hôpitaux d'évacuation. ;

Nous remercions tout spécialement M. le Docteur Bonnamour, Médecin des Hôpitaux de Lyon, dont nous sommes restés très longtemps l'élève et qui avait bien voulu nous confier son Laboratoire à l'Hospice Saint-Louis de Lyon.

MM. les Professeurs Tixier, Cade, Voron, Piéry, Duroux, et M. le Docteur Quincieu, ne nous ont jamais ménagé leur enseignement et leur aide. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'hommage de notre respectueuse gratitude.

MM. les Professeurs P. Courmont et Rochaix ont été pour nous, durant notre séjour à l'Institut Bactériologique de Lyon, les premiers éducateurs dans les méthodes analytiques. Ils nous ont toujours, depuis lors, prodigué de précieuses indications techniques et pratiques; qu'ils soient persuadés de toute notre reconnaissance.

Nous remercions de son amabilité et de ses conseils basés sur une longue expérience, M. Perroud, Pharmacien à Lyon, dont nous avons été pendant deux ans le Chef de Laboratoire.

MM. les Docteurs Zoeller, Professeur agrégé du Val-de-Grâce, et Dessirier, ancien Interne des Hôpitaux de Lyon, ont eu l'obligeance de nous communiquer et de nous compléter un certain nombre des observations cliniques citées au cours de ce travail. Nous les en remercions bien vivement.

DÉPISTAGE DE LA TUBERCULOSE
ET RÉACTION DE DÉVIATION DU COMPLÉMENT
(A L'ANTIGÈNE DE BESREDKA)

INTRODUCTION

Dépister une maladie, c'est en faire le diagnostic précoce dès son début; c'est déceler la présence d'une affection avant qu'aucune lésion importante n'existe encore, avant qu'une lésion existante ne se manifeste par des signes extérieurs très nets, avant que des organes délicats ne soient atteints, avant que des désordres très graves et parfois irréparables ne soient causés. C'est établir la preuve de la nature toxique ou infectieuse d'une maladie, trouver la signature étiologique qui atteste sa réalité.

Grâce à la précocité de son diagnostic, le médecin traitant peut mettre en œuvre une thérapeutique efficace, parfois spécifique, qui agit d'autant mieux qu'elle est employée plus tôt. Il peut isoler le malade, le prévenir du danger qu'il court et fait courir à ses proches.

En matière de Tuberculose, l'importance d'un diagnostic précoce est manifeste.

Les moyens d'investigation qui permettent de reconnaître une Tuberculose non avérée, de rechercher la nature réelle

des cas suspects, sont nombreux. Tous se complètent l'un l'autre, par la réunion et la discussion des différents signes fournis par chacun d'eux.

L'EXAMEN CLINIQUE, basé sur l'interrogatoire et l'examen du malade, sur l'étude de ses antécédents héréditaires, familiaux et personnels, sur la recherche des différents symptômes physiques ou fonctionnels qu'il présente, garde certes toute sa valeur. Mais, trop souvent, cet examen ne donne de renseignements précis et suffisants que lorsque les lésions acquièrent un certain volume ou sont déjà profondes. Souvent alors, il est trop tard; la thérapeutique devient inefficace et illusoire, de même qu'elle est illusoire lorsqu'un cancer devient manifeste par ses signes cliniques extérieurs.

L'EXAMEN RADIOLOGIQUE est de plus en plus pratiqué par les phthisiologues. Il permet seulement de préciser la localisation d'une lésion par la constatation d'une ombre, d'un flou, parfois difficiles à apprécier. Il ne suffit pas, à lui seul, pour établir la nature de la lésion constatée ou pour dire si celle-ci est ou non en évolution.

LES RECHERCHES DU LABORATOIRE constituent un troisième mode d'examen diagnostique. Un résultat d'analyse n'a que la valeur d'un symptôme à ajouter aux autres. Si, positif, il permet d'affirmer et même de surprendre un diagnostic, négatif, il ne permet pas d'éliminer ce diagnostic.

Les recherches que peut effectuer le Laboratoire dans la Tuberculose sont nombreuses et différent suivant les cas.

S'agit-il, par exemple, de ce que CALMETTE appelle la Tuberculose-lésion, maladie extériorisable par des produits pathologiques d'excrétion (crachats, urines, fécès),

ou accessible à la ponction exploratrice (pleurale, rachidienne, péritonéale), les examens de Laboratoire tendent à la découverte du Bacille de Koch lui-même. Ce bacille peut se déceler non seulement par l'examen direct après coloration, mais encore par les méthodes d'enrichissement, d'homogénéisation, de culture, d'inoculation. L'examen cytologique lui-même ou certaines réactions d'ordre chimique (Albumine et Tyrosine réactions) peuvent fournir d'utiles indications.

S'agit-il, au contraire, de ce que CALMETTE appelle la Tuberculose-infection, il est parfois possible de découvrir le bacille de Koch dans le sang. Mais les recherches mises en œuvre tendent surtout à démontrer les modifications spécifiques produites dans le sang par l'infection.

Ce sont des réactions indirectes d'ordre biologique et sérologique; c'est la Cuti-réaction dont la valeur est manifeste surtout chez le nourrisson; c'est la réaction d'agglutination de Paul COURMONT; c'est la réaction de déviation du complément.

C'est cette dernière méthode que nous avons voulu étudier dans ce travail. Par l'examen des résultats de 430 analyses choisies parmi celles effectuées aux Laboratoires GRÉMY, nous avons cherché à définir quelle valeur on peut, à l'heure actuelle, accorder à cette réaction encore si discutée.

Après en avoir exposé le principe et la technique, nous en étudierons la spécificité, la valeur diagnostique et la valeur pronostique et de manière plus ample la valeur hygiénique, prophylactique et sociale.

CHAPITRE PREMIER

Principe de la réaction de fixation.

Des substances hétérogènes (telles que microbes, éléments figurés du sang, substances albuminoïdes), appelées *antigènes*, provoquent, lorsqu'elles sont introduites dans l'organisme d'un individu sensible, la formation par les leucocytes et la mise en liberté dans les humeurs de substances antagonistes appelées *anticorps*.

Ces substances n'ont pu être isolées, ni chimiquement définies. Ce sont des propriétés acquises par le sérum dont on ne peut déceler la présence que de façon indirecte par des réactions spéciales.

Les propriétés-anticorps d'un sérum sont de deux ordres : les unes spécifiques, les autres non spécifiques (Jobling).

Les propriétés *non spécifiques* (par exemple l'augmentation du pouvoir tryptique du sérum) tiennent à la nature albuminoïde plus ou moins identique de tous les anticorps.

Les propriétés *spécifiques* sont les unes liées à l'immunisation et présentent un caractère défensif (telles les *antitoxines*); les autres liées à l'infection et apparaissent comme les témoins d'une réaction de défense de l'organisme (*opsonines*, *agglutinines*, *précipitines*, *lysines* ou *sensibilisatrices*, etc.). Parmi ces anticorps spécifiques, les plus connus sont les *agglutinines* et les *sensibilisatrices*.

La recherche des *agglutinines* constitue le séro-diagnostic. L'agglutination d'une culture de bacilles typhiques ou de bacilles de Koch par une goutte de sérum du malade prouve que ce sérum renferme des *agglutinines* pour le bacille typhique ou le bacille de Koch et par conséquent que la maladie en cause est bien une typhoïde ou une tuberculose.

La recherche des *sensibilisatrices* est plus compliquée.

PFEIFFER, en 1894, a démontré le premier leur existence par une expérience demeurée classique: le vibrion cholérique (antigène) injecté dans le péritoine d'un cobaye dont le sérum a été rendu immunisant contre le choléra (anticorps), est agglutiné, devient granuleux et se dissout.

BORDET et GENGOU (1898), EHRLICH et MORGENROTH, ont montré plus tard le mécanisme de ce phénomène. On l'explique par l'existence dans le sérum de deux substances ayant des propriétés différentes.

L'une est commune à tous les sérums normaux d'homme ou d'animal; elle est thermolabile, c'est-à-dire détruite par chauffage à 55°; c'est le complément (EHRLICH) ou l'alexine (BÜCHNER).

L'autre est spécifique et ne s'attaque qu'à l'antigène qui en provoque la formation; elle est thermostable, c'est-à-dire résiste au chauffage à 55°; c'est la sensibilisatrice (BORDET) ou l'ambocepteur (EHRLICH).

L'expérience classique de PFEIFFER s'explique donc par une sensibilisation de l'antigène par un anticorps spécifique correspondant, puis par la destruction ou bactériolyse, sous l'influence du complément de cet antigène sensibilisé.

Cette action lytique est générale. Il s'agit de *bactériolyse* si l'antigène est formé de bactéries ou microbes; il s'agit d'*hémolyse* si l'antigène est formé de globules rouges et si le sérum qui lui est opposé contient une sensibilisatrice pour ces mêmes globules.

Mais si l'hémolyse est facile à apprécier (mise en liberté de l'hémoglobine des globules), la bactériolyse, elle, ne peut se déceler que microscopiquement et après un temps assez long. C'est pour la constater plus facilement que BORDET et GENGOU eurent l'idée d'associer bactériolyse et hémolyse en un dispositif ingénieux qui constitue la réaction de déviation ou de fixation du complément.

Couramment employée dans les recherches scientifiques, la Réaction de fixation est surtout utilisée en clinique pour le diagnostic de la syphilis (Réaction de Wassermann), du kyste hydatique (Réaction de Weinberg-Parvu), de la Tuberculose (Réaction de Calmette ou Réaction de Besredka).

La réaction de fixation consiste à mettre en présence dans des tubes, et en proportions convenables :

1° Dans un premier temps, les éléments d'un système bactériolytique: antigène, sensibilisatrice et complément. Pour la Tuberculose, l'antigène est constitué par une émulsion de bacilles de Koch; la sensibilisatrice est supposée existante dans le sérum du malade à examiner et ce sérum a été privé de son complément par chauffage à 55° pendant une demi-heure; le complément est du sérum de cobaye neuf.

2° Après séjour à l'étuve à 37°, on ajoute, dans un deuxième temps, un système hémolytique qui agit comme réactif colorant par l'hémoglobine; le système est formé des éléments suivants : un antigène formé de globules rouges de mouton; une sensibilisatrice formée de sérum de lapin sensibilisé pour les globules de mouton, mais privé de son complément; on n'ajoute pas de complément.

Deux faits peuvent se produire :

1° Le complément a été absorbé par le système bactériolytique, car le sérum du malade contenait une sensibilisatrice spécifique pour l'antigène. Le complément entièrement utilisé dans le premier temps de la réaction ne peut être dévié, ne peut venir se fixer, dans le deuxième temps sur le système hémolytique pour provoquer l'hémolyse des globules. On dit que la réaction est *positive*, car le sérum contient une sensibilisatrice spécifique pour l'antigène.

2° Le complément n'a pu être utilisé dans le système bactériolytique, en raison de l'absence d'une sensibilisatrice spécifique pour l'antigène. Le système hémolytique trouve alors du complément libre qui réactive le sérum hémolytique pour les globules rouges : l'hémolyse se produit. On dit que la réaction est *négative*, car le sérum ne contient pas de sensibilisatrice spécifique.

Donc, quand la réaction est *positive*, le complément est dévié vers le système bactériolytique et s'y fixe; quand elle est *négative*, le complément est dévié vers le système hémolytique et s'y fixe.

Historique de la Réaction de fixation appliquée à la Tuberculose.

Widal et Le Sourd en 1901, Camus et Pagniez ont les premiers appliqué la réaction de Bordet-Gengou à l'infection tuberculeuse chez l'homme et Bordet en collaboration avec Gengou à l'infection tuberculeuse expérimentale.

De nombreux autres chercheurs se sont ensuite attachés à la question : Wassermann et Brück, Calmette, Massol et Breton, Michaelis, Eisner, Marmoreck, Bergeron, Deilman, etc. Mais tous employaient des antigènes variés et des techniques différentes, souvent défectueuses, de sorte que leurs résultats ne sont susceptibles d'aucune comparaison.

L'étude systématique de la réaction n'a commencé qu'avec l'apparition de l'antigène à l'œuf de Besredka, et de l'antigène peptoné de Calmette.

Calmette, Massol et Breton, Rist et Vaucher, Boez ont les premiers utilisé un antigène rigoureusement préparé, qui est à l'heure actuelle à peu près abandonné. C'est l'antigène dit B2 de Calmette, formé du filtrat d'une macération à 65° pendant 48 heures de 5 grammes de bacilles tuberculeux secs dans 100 centicubes de solution de Peptone de Witte à 10 pour 100.

Besredka, en 1913, a proposé d'utiliser comme antigène une culture de bacilles tuberculeux dans son bouillon à l'œuf.

Cet antigène a d'abord été employé par Besredka, Jupille, Debains et Manoukhine, Bronfenbrenner, Küss, Leredde et Rubinstein. Puis modifié dans sa préparation l'an-

tigène actuel de Besredka a fait entre les mains de très nombreux expérimentateurs ses preuves de spécificité et de sensibilité. Comparé à l'antigène de Calmette, il lui est de beaucoup supérieur.

Nègre et Bocquet, en 1920, ont préparé, en traitant les bacilles tuberculeux par l'acétone puis par l'alcool méthylique un antigène qui serait d'après eux tout à fait spécifique.

Bezançon et Bergeron, Mozer et Fried, Armand-Delille, Hillemand et Lestoquoy, Léon Bernard et Valtis qui ont employé concurremment l'antigène méthylique et l'antigène de Besredka ont constaté des résultats identiques mais toujours supérieurs à ceux obtenus par l'antigène B2 de Calmette.

La technique de réaction la plus souvent suivie est celle de Calmette et Massol et consiste dans l'emploi de doses fixes d'antigène et de sérum à examiner et de doses variables et croissantes d'alexine.

Cette méthode a été profondément modifiée, quant au titrage de ses éléments constitutants par Besredka qui a créé ainsi une nouvelle technique adoptée par Rubinstein, Rieux, Mlle Bass, etc.

Certains auteurs (Goldenberg, Mozer et Fried, etc.) utilisant la technique de Calmette ou celle de Besredka, emploient pour la réaction le sérum du malade non chauffé. Ils utilisent ainsi l'alexine humaine et son hémolyse vis-à-vis des globules de mouton. Or, ces propriétés, très variables naturellement subissent d'autre part une notable diminution d'activité par vieillissement.

Il devient donc nécessaire de titrer au préalable l'activité de l'alexine de chacun des sérums à examiner, et de

mesurer l'indice hémolytique de ce sérum. La méthode est donc peu pratique surtout si l'on opère sur des sérums recueillis depuis plusieurs jours ou même de la veille. D'autre part, les résultats sont généralement concordants à ceux obtenus avec le sérum chauffé ainsi que l'a montré Goldenberg qui a examiné concurremment par ces deux méthodes plus de 1000 sérums.

Personnellement pour toutes les analyses effectuées, nous avons employé la technique de Besredka, au sérum chauffé, et l'antigène actuel de Besredka. Quoique délicate, cette technique est la plus facile, la plus sensible, la plus répandue.

Nous allons en exposer les détails après avoir examiné tout d'abord les éléments nécessaires à la réaction.

CHAPITRE II

Technique de la réaction.

I. — Les éléments nécessaires.

A. — SYSTEME BACTERIOLYTIQUE

1° ANTIGÈNE DE BESREDKA

L'antigène actuel de Besredka s'obtient en partant d'une culture, sur le milieu à l'œuf de Besredka, de bacilles de Koch *préalablement acclimatés*.

A. — Préparation du milieu à l'œuf

Préparation très délicate. En voici l'exposé d'après Besredka :

Réunir les jaunes de 20 œufs très frais (environ 350 cm³) dans un grand verre à pied et ajouter un litre d'eau distillée rigoureusement neutre ou neutralisée.

Cette émulsion doit être clarifiée au moyen d'une solution de soude à 1 pour 100 ; ce temps est le plus délicat ; l'excès de soude rend le milieu impropre à la culture, le défaut de soude nuit à transparence.

On évite cet écueil en versant d'abord, par petites portions, une quantité de la solution de soude égale à la moitié de la quantité des jaunes réunis (soit 175 cm³

pour 350 cm³). On s'assure alors du degré de solubilisation, puis on continue par de petites additions de 1 cm³ à 1,5 cm³ de soude en aspirant chaque fois le jaune dans une pipette de façon à suivre la clarification. Celle-ci est au point maximum quand le liquide apparaît transparent en couche mince, dans la pipette par exemple, et qu'il reste légèrement opaque en couche épaisse, vu à travers les parois du verre à pied.

Une dizaine de cm³ ajoutés aux 175 cm³ de soude précédemment versés y suffisent généralement.

On complète alors avec de l'eau distillée neutre de façon à obtenir 7 litres de liquide dans lequel le jaune se trouve dans la proportion de 1 pour 20. Le milieu réparti en boîtes de Roux (50 à 150 cm³ par boîte) est stérilisé à 120° pendant 20 minutes.

B. — *Préparation de l'antigène*

Les bacilles de Koch, préalablement acclimatés, ensemencés largement sur ce milieu y poussent rapidement sous forme de filaments blancs extrêmement ténus.

Au quatrième jour la culture est suffisamment abondante pour servir à la préparation de l'antigène.

La culture est alors tuée par un chauffage à 100° pendant 30 minutes.

On laisse ensuite pendant 24 heures les bacilles se déposer au fond de la boîte, on décante, on centrifuge le dépôt. Le culot ainsi obtenu est dilué dans 4 centicubes d'eau physiologique. La suspension microbienne est ensuite soumise pendant au moins deux heures à une agitation mécanique dans un tube muni de billes de

verre, puis elle est diluée, en moyenne dans 30 fois son volume d'eau salée à 9 pour 1000.

Cette dilution est répartie en petits tubes de 5 ou 10 cm³ scellés que l'on peut conserver longtemps à la glacière.

D'après Urbain à qui nous empruntons ces détails de préparation, le pouvoir antigénique de cette émulsion réside, au début de sa préparation dans les corps bacillaires eux-mêmes, et passe peu à peu dans le liquide.

En pratique, nous avons utilisé les ampoules d'Antigène préparées d'après la formule de Besredka et livrées au commerce par l'Institut Pasteur ou la Biothérapie. Chacune de ces ampoules contient le produit dilué et titré, en quantité suffisante pour une réaction. Leur conservation est pratiquement indéfinie ainsi que l'ont montré les recherches d'Urbain et celles de Moreau.

2° SÉRUM A EXAMINER

Sang du malade, recueilli par ponction veineuse ou, à la rigueur, par ventouse scarifiée : 12 à 15 centimètres cubes de sang sont nécessaires, de façon à obtenir 5 à 8 centimètres cubes de sérum (quantité minima).

Après coagulation du sang, le sérum est recueilli après décantation ou séparé par centrifugation. Il doit être clair, sans aucune trace d'hémoglobine.

On doit inactiver ce sérum, c'est-à-dire le priver de son complément par chauffage au bain-marie à 55° pendant 30 minutes.

On peut conserver les tubes de sérum inactivé pendant quelques jours, à la glacière, si l'on ne peut pratiquer de suite la réaction et même en assurer mieux encore la

conservation en plaçant une goutte d'essence de moutarde sur la partie du bouchon de coton qui pénètre dans le tube.

3° COMPLÉMENT

Sérum du sang d'un cobaye neuf, sang recueilli par ponction aseptique du cœur. Après formation du caillot, celui-ci est décollé des parois du tube, et le sérum est séparé par centrifugation.

Certains sérums de cobaye ayant une activité complémentaire supérieure à d'autres, il est recommandé de recueillir et de réunir le sérum de plusieurs cobayes, afin d'obtenir un sérum moyennement actif.

Le complément doit être employé le plus tôt possible après sa récolte, car son activité décroît très rapidement (expériences de Massol et de Grysez).

Pour l'emploi dans la réaction, avec notre technique, le sérum frais de cobaye doit être dilué dans de l'eau physiologique, à raison de 1 centimètre cube pour 19 centimètres cubes d'eau.

4° SÉRUM PHYSIOLOGIQUE

Eau distillée salée, à raison de 9 grammes de chlorure de sodium pur pour un litre, filtrée et stérilisée en petits ballons de 150 centimètres cubes.

5° VERRERIE

Tubes à hémolyse de 12 centimètres de long sur 11 millimètres de diamètre, absolument propres et stériles.

Pipettes de Levatidi de 2 centimètres cubes, graduées par dixième de centimètre cube, stérilisées.

Supports pour 20 ou 40 tubes, à 2 étages, ce qui facilite la lecture des résultats par la comparaison de l'hémolyse entre les tubes de réaction et les tubes témoins placés derrière.

B. — SYSTEME HEMOLYTIQUE

1° HÉMATIES DE MOUTON

On recueille par ponction aseptique de la veine jugulaire du mouton, environ 50 centimètres cubes de sang, que l'on verse dans un ballon stérile renfermant des perles de verre. Après agitation d'une dizaine de minutes, le sang est défibriné et peut être conservé à la glacière pendant une dizaine de jours.

Pour l'usage, il est nécessaire de séparer les hématies par centrifugation, puis de les priver de toute trace de sérum, par plusieurs lavages successifs avec de l'eau physiologique.

Pour cela, on prend 10 à 15 centimètres cubes de sang défibriné que l'on centrifuge pendant une dizaine de minutes à 2.000 tours, après avoir marqué sur le tube à centrifuger la limite supérieure du liquide. Les hématies se déposent au fond du tube, surmontées de sérum clair. Avec une pipette, on décante ce sérum seul et on le remplace par une quantité égale de sérum physiologique. On remue énergiquement le mélange, on centrifuge à nouveau, on décante et remplace par une nouvelle quantité égale d'eau physiologique, et ainsi trois fois de suite. Après la dernière centrifugation, l'eau de lavage est décantée et

remplacée par une quantité d'eau physiologique équivalente au volume du sérum enlevé, c'est-à-dire que le culot hématique est additionné d'eau physiologique jusqu'au niveau du trait marqué sur le tube à centrifuger

2° SÉRUM HÉMOLYTIQUE

Sérum du sang d'un lapin rendu hémolytique pour les globules rouges de mouton par des inoculations répétées de petites doses d'hématies lavées (préparées de la manière ci-dessus indiquée).

Pour préparer un lapin, on lui inocule sous la peau 1 centimètre cube d'hématies lavées, puis 5 jours après 2 centimètres cubes, et encore 2 centimètres cubes 5 jours plus tard.

Cinq jours après la dernière injection, on saigne le lapin et après coagulation du sang le sérum est séparé, inactivé par chauffage à 55° pendant une demi-heure et enfin réparti en petits tubes scellés, pouvant se conserver pendant plusieurs mois à la glacière.

En pratique, nous avons utilisé les ampoules de sérum de cheval hémolytique pour les globules de mouton, ampoules livrées au commerce par l'Institut Pasteur. Le pouvoir hémolytique de ce sérum a été titré après inactivation et se trouve indiqué sur l'étiquette du flacon. Nous en effectuons cependant le titrage pour chacune de nos réactions en présence de l'alexine que nous utilisons (voir : préparation du système hémolytique).

II. — Disposition de la réaction.

Ainsi que nous l'avons déjà indiqué, toutes les réactions de fixation effectuées aux Laboratoires Grémy l'ont été par la technique de Besredka avec sérum chauffé et antigène actuel de Besredka.

Cette technique est une application de celle de Calmette et Massol (doses fixes d'antigène et de sérum à examiner, doses croissantes d'alexine). Elle en diffère par l'absence de titrage initial de l'alexine et par une technique toute spéciale de préparation du système hémolytique.

Mlle Bass a mis au point à l'Institut Pasteur et aux Laboratoires Grémy une simplification de cette méthode, diminuant le nombre de tubes d'examen, variant la dilution et les doses d'alexine, modifiant la préparation du système hémolytique.

C'est donc la technique de Besredka modifiée par Mlle Bass qui a été utilisée pour toutes les réactions, et c'est elle que nous allons décrire ici (1).

Il nous est difficile d'en exposer les détails d'exécution plus simplement que par un tableau (tableau A).

La réaction comprend :

a) Pour chaque sérum à examiner 6 tubes d'expérience (tubes 1, 2, 3, 4, 5 et 6) et 4 tubes témoins (tubes 7, 8, 9 et 10).

(1) Mademoiselle Bass n'a encore publié nulle part sa technique. Elle a bien voulu nous en donner la primeur et nous l'en remercions bien vivement.

— Tableau B —

	Tube A	Tube B	Tube C	Tube D
Taux du sérum hémolytique dans la dilution d'hématies	1 pour 100	2 pour 100	3 pour 100	4 pour 100
Hématies lavées	0.5	0.5	0.5	0.5
Eau physiologique à 9 pour 1000	9.5	9.5	9.5	9.5
Sérum hémolytique	0.1	0.2	0.3	0.4

Température du Laboratoire pendant 20 minutes

— Tableau C —

	1	2	3	4	5	6	7	8
Hématies sensibilisées	du tube A 1 pour 100 $\overbrace{1\text{ cm}^3 \quad 1\text{ cm}^3}$	du tube B 2 pour 100 $\overbrace{1\text{ cm}^3 \quad 1\text{ cm}^3}$	du tube C 3 pour 100 $\overbrace{1\text{ cm}^3 \quad 1\text{ cm}^3}$	du tube D 4 pour 100 $\overbrace{1\text{ cm}^3 \quad 1\text{ cm}^3}$				
Alexine diluée à 1/20	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3
Antigène	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Eau physiologique à 9 pour 1000	Quantité suffisante pour volume total de 2 cm ³ 2 par tube, soit :							
	0.7	0.6	0.7	0.6	0.7	0.6	0.7	0.6

Etuve à 37° pendant une demi-heure

b) Pour toute la série de sérums à examiner, 4 tubes de contrôle de l'antigène employé (tubes 11, 12, 13 et 14) et 4 tubes de contrôle de l'alexine employée (tubes 15, 16, 17 et 18).

PRÉPARATION ET DOSAGE DU SYSTÈME HÉMOLYTIQUE

Pendant le temps que les tubes ainsi préparés sont laissés à l'étuve à 37° (1 heure) et à la température du Laboratoire (1 heure), on a le temps d'effectuer la préparation et le dosage du système hémolytique (temps minimum nécessaire : 1 heure 10).

Pour cela, on prend (comme l'indique le tableau B) 4 tubes à essai stériles dans lesquels on place 10 centimètres cubes d'hématies lavées diluées à 5 0/0, dans de l'eau physiologique (soit 0.5 d'hématies pour 9.5 d'eau physiologique dans chaque tube); puis, dans chacun de ces tubes, on ajoute des doses croissantes de sérum hémolytique pur, de façon à obtenir des hématies sensibilisées par 1, 2, 3 et 4 de sérum hémolytique pour 100 de dilution d'hématies (soit 0,1 dans le tube A, 0,2 dans le tube B, 0,3 dans le tube C, 0,4 dans le tube D).

Après 20 minutes de séjour à la température du Laboratoire, on doit déterminer dans quels tubes la sensibilisation est la meilleure.

Pour cela, on prend 8 tubes à hémolyse que l'on remplit de la façon indiquée par le tableau C.

Après une demi-heure d'étuve à 37°, on peut apprécier par l'hémolyse plus ou moins totale qui s'est produite, à quel taux les hématies sont le mieux sensibilisées par le sérum hémolytique, en présence de l'alexine (aux doses initiales de la réaction).

Si, par exemple, nous n'avons d'hémolyse totale qu'à partir du tube 4, nous saurons ainsi que la sensibilisation des hématies par 1 et même par 2 de sérum hémolytique n'est pas suffisante pour obtenir l'hémolyse avec 0,2 d'alexine. Il nous faudra donc dans ce cas employer la dilution à 3 pour 100. Avec un peu d'habitude, il est même possible d'apprécier s'il convient d'employer une dose intermédiaire de sérum hémolytique mieux ajustée (par exemple, 2 centimètres cubes 5 ou 3 centimètres cubes 5 pour 100).

Il ne reste plus alors qu'à préparer, d'après ces indications, une quantité de globules sensibilisés suffisante pour tous les tubes de la réaction en cours. (Il en faut 1 centimètre cube par tube).

Si, par exemple, nous avons une centaine de tubes et si notre dosage nous a montré que la dilution active de sérum hémolytique est de 3 pour 100, nous placerons dans un ballon stérile :

5 cmc d'hématies lavées,

3 cmc de sérum hémolytique,

95 cmc d'eau physiologique à 9/1000,

et nous laisserons la sensibilisation s'opérer à la température du Laboratoire pendant 20 minutes.

La fin de cette préparation doit coïncider avec la fin de l'heure de séjour à la température du Laboratoire des tubes de réaction, pour que l'adjonction de ces hématies sensibilisées puisse s'y faire aussitôt (1 centimètre cube par tube).

LECTURE DES RÉSULTATS

Après la dernière demi-heure de séjour à l'étuve à 37°, la réaction est terminée et l'on peut procéder à la lecture des résultats.

Cette lecture se fait en comparant, pour chacun des sérums, la présence ou non d'hémolyse entre les tubes d'expérience et les tubes témoins.

Ces derniers, généralement toujours hémolysés, parfois seulement en partie, montrent ainsi que le sérum examiné n'a pas par lui-même de pouvoir antihémolytique suffisant pour gêner l'action du système hémolytique dosé. Si 1 ou 2 de ces tubes n'étaient pas hémolysés, il y aurait lieu de tenir compte de cette absence d'hémolyse dans un nombre égal des tubes d'expérience du même sérum. Le dernier tube (10) vérifie que le sérum a bien été inactivé.

Les tubes de contrôle d'antigène (11, 12, 13, 14) montrent qu'aux doses qui sont intervenues dans la réaction, l'antigène n'empêche pas l'hémolyse.

Les tubes de contrôle d'alexine (15, 16, 17, 18) montrent que le système hémolytique est bien dosé et peut entraîner l'hémolyse totale des hématies de mouton.

Si ces tubes de contrôle d'antigène et d'alexine n'étaient pas tous franchement hémolysés, il y aurait lieu de tenir compte, pour chaque sérum, de l'absence d'hémolyse dans un égal nombre de tubes d'expérience et de tubes témoins.

Voici, à titre d'exemple, plusieurs des résultats que l'on peut observer, le degré d'hémolyse de chacun des tubes étant rapporté aux divers degrés de l'échelle de Vernes (graduée depuis H₀ : absence totale d'hémolyse jusqu'à H₈ : hémolyse totale) :

Tubes		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Réactions fortement positives	1	H ₀	H ₀	H ₀	H ₀	H ₀	H ₀	H ₈	H ₈	H ₈	H ₀	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈
	2	H ₀	H ₀	H ₀	H ₀	H ₀	H ₃	H ₃	H ₄	H ₈	H ₀	H ₃	H ₈	H ₈	H ₈	H ₄	H ₈	H ₈	H ₈
Réactions faiblement positives	3	H ₀	H ₀	H ₀	H ₀	H ₂	H ₆	H ₈	H ₈	H ₈	H ₀	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈
	4	H ₀	H ₀	H ₀	H ₁	H ₅	H ₈	H ₁	H ₄	H ₈	H ₀	H ₃	H ₇	H ₈	H ₈	H ₁	H ₆	H ₈	H ₈
Réactions négatives	5	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₀	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈	H ₈
	6	H ₀	H ₀	H ₄	H ₆	H ₈	H ₈	H ₀	H ₅	H ₈	H ₀	H ₂	H ₆	H ₈	H ₈	H ₃	H ₅	H ₈	H ₇

En résumé, la réaction est positive si l'alexine déviée par le mélange d'antigène et de sérum à examiner, est supérieure à la somme des volumes d'alexine déviée par l'antigène et par les anticorps séparément. Dans le cas contraire, la réaction est négative. Entre une réaction franchement positive ou négative tous les intermédiaires peuvent s'observer : légèrement, partiellement positive.

De plus, sachant comme nous le verrons plus loin, que la présence d'anticorps syphilitiques dans le sérum examiné peut déterminer la fixation de l'alexine en présence d'antigène tuberculeux, nous avons toujours effectué simultanément avec le même sérum une réaction de Wassermann de contrôle.

Celle-ci a été faite avec la technique classique au sérum chauffé, et en présence d'antigène extrait de foie d'enfant hérédo-syphilitique (préparé par l'Institut Pasteur).

CHAPITRE III

Spécificité de la réaction.

La réaction de fixation dans la tuberculose doit, pour prouver sa spécificité, répondre aux quatre propositions suivantes :

1° Tout sérum de tuberculeux, en présence d'antigène tuberculeux, doit dévier le complément ;

2° Tout sérum non tuberculeux, en présence d'antigène tuberculeux, ne doit pas dévier le complément ;

3° Un autre antigène, en présence de sérum tuberculeux, ne doit pas dévier le complément ;

4° Un autre sérum riche en anticorps, en présence d'antigène tuberculeux, ne doit pas dévier le complément.

Ces quatre propositions peuvent, en changeant les termes, s'appliquer à la démonstration de la spécificité de toute autre réaction biologique (Wassermann, Weinberg, etc.) .

I° TOUT SERUM DE TUBERCULEUX, EN PRESENCE
D'ANTIGENE TUBERCULEUX, DOIT DEVIER LE
COMPLEMENT.

Notre propre expérimentation nous permet d'affirmer, moyennant quelques réserves, la présence presque constante dans le sang des tuberculeux d'anticorps spécifiques décelables par la réaction.

Sur 42 sérums provenant de tuberculeux confirmés (tuberculose pulmonaire avec bacilles de Koch dans l'expectoration), nous avons constaté la positivité de la réaction dans 38 cas, soit dans 90,4 pour 100 des cas.

L'absence des anticorps dans 9,6 pour 100 des cas s'explique soit par une infection trop récente, soit par amélioration, soit par infection suraiguë (voir page 47).

Expérimentalement, les travaux de Calmette et Letulle vérifiés par les travaux récents de Hruska, Pfenninger, Panisset, Brocq, ont montré que chez les bovidés tuberculeux, il était possible de déceler les anticorps tuberculeux dans 85 à 95 pour 100 des cas.

Chez l'homme, les travaux des très nombreux auteurs qui se sont attachés à la question concluent à la fixation du complément dans 85 à 100 pour 100 des cas de tuberculose avérée, et confirment ainsi nos chiffres personnels. Nous pouvons donc dire qu'en présence d'antigène tuberculeux, le sérum d'un tuberculeux dévie le complément dans 80 à 100 pour 100 des cas.

Ainsi que le dit Rieux, tous ces pourcentages se rapprochent d'autant plus de l'absolu que la certitude de la nature tuberculeuse de l'affection en cause est elle-même plus grande.

II° TOUT SERUM NON TUBERCULEUX, EN PRESENCE D'ANTIGENE TUBERCULEUX, NE DOIT PAS DEVIER LE COMPLEMENT.

Notre propre expérimentation nous permet de conclure à l'absence habituelle des anticorps tuberculeux dans le sang des individus cliniquement non tuberculeux, donc à la négativité de la réaction.

Sur 41 sérums examinés, nous avons trouvé la réaction négative 35 fois et positive (mais toujours partiellement) 6 fois, soit dans 14,6 pour 100 des cas.

A quoi attribuer ces réactions aberrantes (en dehors des cas où le sérum est syphilitique, voir article IV), sinon au fait qu'il est extrêmement difficile de dire si l'affection aiguë en cause, considérée cliniquement comme non tuberculeuse n'évolue pas sur un terrain tuberculeux?

Expérimentalement, Calmette et Letulle, Hruska, Brocq, Urbain, observent la réaction négative dans 98 à 100 pour 100 des cas chez les bovidés non tuberculeux.

Chez l'homme, et sans doute pour le fait énoncé plus haut, les chiffres habituellement obtenus sont comme les nôtres relativement élevés (10 à 20 pour 100 de réactions positives), mais on doit reconnaître avec Rieux que tous ces pourcentages se rapprochent d'autant plus de l'absolu que la nature de la maladie en cause est elle-même plus exactement définie.

Pour nous, qui n'avons jamais trouvé que des réactions incomplètement positives chez les non tuberculeux, nous pensons que ces réactions permettent de déceler une infection tuberculeuse latente, non cliniquement révélée.

III° UN AUTRE ANTIGENE, EN PRESENCE DE SERUM DE TUBERCULEUX, NE DOIT PAS DEVIER LE COMPLEMENT.

Massol, Rogers, Nègre et Boquet, Urbain et Fried, Valtis, expérimentant, soit avec du sérum de cheval tuberculeux, soit avec le sérum d'un malade tuberculeux, ont cherché à établir comment se comportaient ces sérums en présence d'antigènes non spécifiques.

De leurs observations, il ressort que les extraits alcooliques ou émulsions de bacilles tuberculeux du type aviaire ou pisciaire ou de bacilles paratuberculeux (fléole) ont un pouvoir antigène beaucoup moins prononcé que les extraits ou émulsions de bacilles tuberculeux du type humain ou bovin. Les extraits de microbes divers, tels que de bacilles subtilis, ont un pouvoir antigénique nul.

Seules, les émulsions ou extraits de bacilles diphtériques fixeraient les anticorps aussi activement que les extraits de bacilles tuberculeux du type humain ou bovin.

D'après Nègre et Bocquet, cette similitude d'action serait due à une égale richesse en phosphatides des corps microbiens. Par leur action in vivo et in vitro ces substances bacillaires se rapprocheraient du groupe des lécithines, tout en étant cependant davantage spécifiques.

IV° UN AUTRE SERUM, RICHE EN ANTICORPS, EN
PRESENCE D'ANTIGENE TUBERCULEUX, NE DOIT
PAS DEVIER LE COMPLEMENT.

Certaines affections, de l'ordre de celles qui modifient les qualités physico-chimiques du plasma sanguin, peuvent entraîner la déviation du complément sans que la tuberculose soit en jeu.

Le fait est connu surtout pour la syphilis, le paludisme, la lèpre, la diphtérie :

a) SYPHILIS. — Besredka, Breton et Duhot, ont, les premiers, constaté que les sérums de syphilitiques qui présentent une réaction de Wassermann positive, ont fréquemment la propriété de fixer le complément en présence d'antigène tuberculeux ; de nombreux auteurs ont vérifié cette constatation.

Nous-même avons porté nos recherches sur 13 sérums de syphilitiques, certainement non tuberculeux, présentant tous un Wassermann positif. Sur ce nombre, 10 sérums, soit 76,9 pour 100, ont donné une réaction de Besredka positive. D'autres sérums à Wassermann positif, mais provenant de tuberculeux confirmés ou suspects, feront l'objet d'une étude particulière (voir page 84).

Quoi qu'il en soit, le chiffre élevé des réactions positives avec les sérums riches en anticorps syphilitiques suffit à annuler dans ce cas la réaction de Besredka et implique la nécessité de faire pour chaque sérum un Wassermann de contrôle.

Quelle est la raison de cette propriété des sérums syphilitiques ? Bezangon et Bergeron l'attribuent à l'instabilité de ces sérums qui, laissant très facilement précipiter leurs colloïdes, entraîneraient ainsi le complément dans leur flocculation.

Renaux a cherché à différencier les principes actifs de ces deux réactions en dissociant le sérum à examiner en globuline et en sérine. La sérine agirait dans la réaction tuberculeuse et la globuline dans le Wassermann. Cette dissociation n'est guère applicable en pratique du fait de sa difficulté et de l'intervention obligatoire de substances chimiques capables de gêner des réactions déjà sujettes par elles-mêmes à tant de causes d'erreur.

b) PALUDISME. — La présence dans le sang d'hématozoaires du Paludisme peut fausser les résultats de la réaction en raison de certaines propriétés spéciales (liées à la déglobulisation) que ces parasites confèrent au sérum. Dans 19 cas de paludisme vrai, avec hématozoaires dans le sang, Rieux a trouvé 9 fois la réaction de Besredka positive, sans qu'on ne pût suspecter chez ces malades ni la syphilis ni la tuberculose.

D'après Heinemann la cause d'erreur provenant du fait du paludisme serait la même que celle provenant du fait de la syphilis.

Il est donc indiqué toutes les fois où l'on peut noter cette maladie dans les antécédents d'un malade, de pratiquer dans le sang de celui-ci une recherche des hématozoaires avant de faire pratiquer la réaction de Besredka.

c) LÈPRE. — De Brito-Fontès, à la léproserie de Lisbonne, a noté la fréquence de la fixation du complément

avec l'antigène de Besredka, en présence de sérum de lépreux (16 réactions positives sur 19). Ceci n'a rien d'étonnant étant donné la parenté du bacille de Hansen et du bacille de Koch, qui peuvent ainsi provoquer la formation d'anticorps assez semblables.

d) DIPHTÉRIE. — Urbain et Fried ont constaté la fixation du complément en présence d'antigène tuberculeux avec les sérums de diphtériques. L'activité antigénique du bacille de Koch et du bacille de Lœffer étant à peu près égale, ce fait n'aurait rien de curieux ; mais Urbain et Fried en ont eux-mêmes donné une explication plus logique encore : dans tous les cas examinés, il s'agissait de malades ayant reçu quelques jours auparavant des injections de sérum antidiphtérique (d'où modifications physico-chimiques de leur sérum).

L'expérimentation, les recherches effectuées par d'autres et par nous-mêmes nous permettent donc d'arriver aux conclusions suivantes :

La réaction est généralement positive chez les tuberculeux avérés (exception faite pour les formes au début ou les formes trop avancées).

La réaction est généralement négative chez les non tuberculeux cliniques, pour autant qu'on peut affirmer qu'ils ne sont pas tuberculeux latents ou pré-tuberculeux. (Il n'y a, en pratique, d'exception que pour les syphilitiques, que l'on doit dépister par un Wassermann, et pour les paludéens, chez lesquels on doit rechercher les hématozoaires dans le sang.)

La réaction a une spécificité suffisante.

CHAPITRE IV

Recherches personnelles.

Est-il possible de faire état des résultats d'une analyse pour aider au diagnostic de tous les cas douteux, suspects, camouflés, pour dépister les tuberculoses existantes et les tuberculoses latentes ?

Nous le croyons, sur la foi de notre expérimentation personnelle basée sur l'étude des réactions effectuées aux Laboratoires Grémy. Parmi les très nombreuses qui y ont été pratiquées, nous n'en avons retenu que 430. Ce sont celles pour lesquelles nous avons pu connaître par le médecin traitant qui nous l'a communiquée avant ou après l'analyse, l'observation clinique du malade, *suffisamment complète et détaillée*.

Ces observations ont été classées en divers groupes correspondant aux diverses modalités cliniques de la tuberculose.

Nous allons étudier ainsi les enseignements fournis par la réaction :

- 1° dans les tuberculoses viscérales,
- 2° id. des séreuses,
- 3° id. lymphatiques,
- 4° id. ostéoarticulaires,
- 5° id. cutanées,
- 6° id. des organes des sens,
- 7° dans les septicémies bacillaires,
- 8° dans les tuberculoses latentes et la prétuberculose.
- 9° chez les non tuberculeux cliniques,
- 10° chez les tuberculeux syphilitiques.

Pour chacun de ces cas, nous rappelons, en les abrégant, quelques-unes de nos observations, ne pouvant les détailler toutes. Les numéros que nous leur avons donné sont ceux des fiches analytiques correspondantes, ces fiches étant classées d'après le plan ci-dessus indiqué.

ARTICLE PREMIER

Tuberculoses viscérales.

1° TUBERCULOSE PULMONAIRE

1° CONFIRMÉE par le diagnostic clinique, par la présence de bacilles de Koch ou par l'examen radiologique.

Nous en avons réuni 42 cas (obs. 1 à 43). Sur ce nombre, 38, soit 90,4 pour 100, donnaient une réaction franchement positive, et les 4 autres, une réaction négative.

Il y avait donc chez ces quatre individus, absence d'anticorps tuberculeux dans le sang. Quelles en sont les raisons ?

Les anticorps peuvent faire défaut soit parce qu'ils n'ont pas encore eu le temps de se former (infection trop récente), soit parce que, devenus superflus, ils ont disparu spontanément (guérison), soit, au contraire, parce qu'ils ont été épuisés par une infection suraiguë (tuberculose caséuseuse aiguë à marche rapide).

Grâce à ces notions, nous pouvons expliquer facilement la négativité de la réaction dans 3 de nos observations.

OBSERVATION XXXIX. — Tuberculose du poumon droit aggravée par la guerre, avec lésions évolutives du 3^e degré.

OBSERVATION XL. — Bacillose ayant évolué à la suite de grossesse il y a deux ans ; actuellement la malade ne présente plus que des signes discrets à un sommet, et un excellent état général. La réaction était demandée en vue d'établir l'état de guérison réelle.

OBSERVATION XLI. — Tuberculeux ayant eu des bacilles en 1917 et semblant actuellement guéri. Très bon état général : poids, 80 kil., taille 1 m. 72.

OBSERVATION XLII. — Notre quatrième observation est d'interprétation délicate, et nécessiterait un nouvel examen dans quelques mois :

Jeune soldat de 21 ans ayant eu une pleurésie à treize ans et depuis des rhumes fréquents ; ne présente que des lésions pulmonaires discrètes mais bacilles de Koch dans l'expectoration.

Nos résultats dans la tuberculose pulmonaire confirmée, avec bacilles de Koch dans l'expectoration (90,4 pour 100) sont voisins de ceux habituellement obtenus par les diffé-
 fois d'antigène de Nègre et Bocquet, de valeur sensiblement égale :

	Réactions positives pour 100	Nombre de sérum examinés.
Alliot	81	110
Arloing et Langeron.....	69.6	23
Aviragnet	93	
Armand-Delille.....	91.9	147
Bernard et Valtis.....	84	50
Bezançon et Bergeron.....	88.6	121
Duhot	80	
Goldenberg et Fried.....	94	145
Grumbach	95	85
Ichock	88.3	52
Küss, Leredde, Rubinstein ..	75	100
Lanzenberg et Jacquot.....	92	177
Massias	92	
Mercklen, Lortat, Jacob.....	100	19
Pellier	91.9	

	Réactions positives pour 100	Nombre de sérum examinés.
Pissavy, Grumbach, Giberton	89	39
Rabinovitch (Lydia).....	82	131
Rieux et Mlle Bass.....	94.5	112
Rist et Ameuille.....	93.4	90

Soit donc, en ajoutant les nôtres à ces chiffres, sur un total d'environ 1500 réactions effectuées chez des tuberculeux pulmonaires avérés, un pourcentage moyen de 88,8 pour 100 de réactions positives.

Nous n'avons nous-mêmes, dans tous les cas observés, rencontré que des réactions fortement positives. Quelques auteurs, entre autres Armand-Delille, Hillemand et Lestoquoy, Bernard et Valtis, Bezançon et Bergeron, ont tenu compte de l'intensité des réactions d'après le nombre de doses d'alexine déviées. Leurs trois statistiques réunies, groupant 318 cas, ne fournissent que 217 réactions fortement positives (soit 68,2 pour 100) et 67 faiblement positives.⁷

Nous ne croyons pas que l'on puisse avec eux incriminer pour cela la valeur de la réaction. Les résultats habituellement observés, l'expérimentation sur les animaux prouvent l'intérêt de la réaction dont l'étude demande à être encore poussée plus à fond.

Sans être précoce, la réaction implique la présence d'un foyer tuberculeux présentant un certain degré d'activité, mais ne semble pas survivre à la disparition des lésions caséeuses qui sont nécessaires à leur formation. De là, comme nous le verrons plus loin, l'utilité pronostique de la réaction.

2° PRÉSUMÉE OU SUSPECTE.

Il est notoire que souvent dans un diagnostic la présomption de tuberculose est basée sur la présence dans les antécédents du malade d'accidents suspects que l'on peut regarder comme de nature tuberculeuse.

La réaction de fixation confirme-t-elle cette donnée clinique en montrant la présence des anticorps tuberculeux surtout chez les malades qui présentent ces antécédents présumés tuberculeux ?

A) MALADES PRÉSENTANT DES ANTÉCÉDENTS SUSPECTS.

On sait que les *hémoptysies* plus ou moins anciennes sont un des antécédents personnels assez fréquemment signalés. Chez 11 individus suspects qui signalaient cet accident unique ou répété, remontant à une date plus ou moins lointaine, nous avons trouvé la réaction 11 fois positive, dont une fois partiellement (obs. 43 à 54).

OBSERVATION XLIII. — J..., 32 ans. Bronchites anciennes, une ou deux hémoptysies légères il y a un an. Actuellement, respiration soufflante et râles au sommet droit : Réaction *positive*.

OBSERVATION XLIV. — W..., 35 ans. Père mort phtisique à 40 ans; sœur morte phtisique à 23 ans. Personnellement, dysenterie en Orient en 1916; hémoptysies abondantes en mars 1922. Actuellement signes cliniques d'emphysème; à la radio obscurcissement du sommet droit et ganglions hilaires. Tension 18,5 : Réaction *positive*.

OBSERVATION XLV. — Mlle Y..., 14 ans. Hémoptysie légère avec état général déficient. Tumeur blanche : Réaction *très positive*.

OBSERVATION XLVI. — Mme G..., 38 ans. Mari tuberculeux à l'hôpital. Hémoptysies légères récentes. Signes discrets aux sommets. Gros amaigrissement depuis quelques mois : Réaction *positive*.

OBSERVATION XLVII. — T..., 26 ans. Pas d'antécédents suspects. Amaigrissement et état général déficient. Deux hémoptysies récentes. Sommet gauche douteux. Réaction *positive*.

OBSERVATION XLVIII. — Mlle C..., 21 ans. Première hémoptysie en 1911. Une deuxième en 1922 (sans bacilles de Koch). Pas de signes de localisation pulmonaire : Réaction *très positive*.

OBSERVATION XLIX. — Mlle D..., 20 ans. Deux frères tuberculeux. Hémoptysie il y a un mois : Réaction *positive*.

OBSERVATION L. — Y..., 42 ans. Parents morts de congestion pulmonaire. Pleurésie purulente il y a un an. Depuis conserve de la bronchite chronique et de l'emphysème. De temps en temps crachats hémoptoïques (Pas de bacilles de Koch). Etat général satisfaisant : Réaction *très positive*.

Chez d'autres malades suspects qui rappelaient avoir eu à date plus ou moins éloignée une ou plusieurs poussées de *pleurésie* sèche ou séreuse, nous avons, sur 7 cas, rencontré la réaction 5 fois positive (71 pour 100) dont une fois avec Wassermann positif, et 2 fois négative (une fois avec Wassermann positif). (Obs. 54 à 61.)

OBSERVATION LIV. — Mlle C..., 27 ans. Pas d'antécédents héréditaires. A commencé à maigrir et à souffrir de points pleurétiques après une grippe en janvier 1920. Depuis ne s'est pas soignée jusqu'en 1921. A ce moment asthénie et amaigrissement prononcés et signes cliniques de lésions fibreuses non évolutives. A la radio, obscurité des sommets. En septembre 1921, reprise de poids. En mars 1922, douleurs

erratiques sur tout le thorax aux moindres changements de température. Pas d'augmentation des signes pulmonaires.

Formule leucocytaire : Lymphos, 24 ; monos, 13 ; polys neutro, 60 ; éosinophiles, 3 %.

Juin 1922 : Réaction *très positive*.

De l'avis du médecin traitant la réaction traduit un état d'imprégnation manifeste alors que l'aspect clinique donne une impression de quasi-guérison.

OBSERVATION LV. — R..., Père mort de bronchite. Pleurite pendant la guerre, bronchites fréquentes, asthme. Obscurité légère des sommets sans signes de lésions évolutives : Réaction *négative*.

OBSERVATION LVI. — Mlle Y..., 15 ans $\frac{1}{2}$. Pleurésie il y a 6 ans, mal soignée. Sommet gauche suspect. Adénopathie trachéobronchique. Bon état général, pas de fièvre. Réaction *positive*.

OBSERVATION LVII. — X..., antécédents pleuraux. Pleurite base gauche. Sommets suspects : Réaction *très positive*.

Chez 6 malades qui avaient présenté autrefois de la *congestion pulmonaire*, la réaction fut 3 fois positive (50 pour 100) et 3 fois négative (une fois avec un Wassermann positif). (Obs. 61 à 67.)

Chez deux malades qui, à la suite de *grippe*, présentaient une toux persistante avec mauvais état général, nous avons trouvé les deux fois la réaction positive. (Obs. 67 et 68).

Les malades qui ont présenté des *bronchites* fréquentes, répétées ou prolongées, et de la bronchite chronique, sont les plus nombreux. Chez 33 de ces malades, la réaction a démontré 30 fois la part de la tuberculose (91 pour 100),

avec 23 réactions nettement et 7 réactions faiblement positives (obs. 69 à 102).

OBSERVATION LXIX. — L..., 52 ans, Réformé en 1918 pour bronchite suspecte. Signes cliniques de bronchite chronique et emphysème : Réaction *positive*.

OBSERVATION LXX. — V..., Bronchites multiples du poumon droit. Sommet droit suspect. Corticopleurite base droite. Etat général médiocre : Réaction *très positive*.

OBSERVATION LXXI. — Père mort tuberculeux. Bronchites répétées. Emphysème. Etat général médiocre avec amaigrissement et fièvre légère : Réaction *positive*.

OBSERVATION LXXII. — B..., 36 ans. Père mort phthisique. Bronchite il y a quelques années. Tous les signes d'un début de tuberculose ; quelques râles humides à un sommet (pas de bacilles). Réaction *très positive*.

OBSERVATION LXXIII. — P... Réformé pour séquelles de bronchite généralisée. Etat général défectueux : Réaction *positive*

OBSERVATION LXXIV. — Her..., 36 ans. Réformé n° 1 à 30 % pour induration légère du sommet et bronchite diffuse (sans bacilles de Koch). Actuellement submatité, inspiration rude, exagération des vibrations, râles disséminés surtout à droite : Réaction *très positive* (Wassermann positif).

OBSERVATION LXXV. — Mme F..., 39 ans. Bronchite à 13 ans. Depuis toussé facilement. Début de lésion pulmonaire à la suite d'allaitement. Sommet droit suspect avec toux et expectoration non bacillifère. Mari mort tuberculeux : Réaction *partiellement positive*.

OBSERVATION LXXVI. — Bronchites répétées. Amaigrissement, asthénie, sueurs nocturnes, matité splénique. Signes de condensation au sommet droit. Pas d'expectoration, fièvre 37°8 à 39° : Réaction *partiellement positive*.

Les malades qui accusent des *antécédents héréditaires* ou *collatéraux* chargés (parents, époux ou frères morts phthisiques, cohabitation avec eux, etc.) présentent en cas de lésion pulmonaire une réaction positive dans 100 pour 100 des cas. (11 cas tous positifs, dont 4 partiellement.). (Obs. 102 à 133.)

OBSERVATION CII. — B..., 19 ans. Oncle et tante tuberculeux. Fils unique. Tousse depuis un an. Matité aux deux sommets. Amaigrissement progressif : Réaction *positive*.

OBSERVATION CIII. — Mme P..., 33 ans. Mariée à un tuberculeux cavitare. Sommet gauche suspect (déplissement saccadé des alvéoles), toux. Tachycardie légère. Respire mal : Réaction *partiellement positive*.

OBSERVATION CIV. — R..., 20 ans. Sœur morte de tuberculose. Mère morte de cancer. Père bien portant. Depuis 15 jours, fièvre 37°8 le matin, 38° le soir. Amaigrissement, asthénie. Exagération des vibrations au sommet droit avec respiration diminuée : Réaction *partiellement positive*.

B) SANS ANTÉCÉDENTS.

Mais, en l'absence d'antécédents plus ou moins suspects, quelle est la part de la tuberculose dans les lésions pulmonaires mal définies ? La réaction permet-elle de différencier la tuberculose des autres affections (syphilis, mycoses, pneumococcies) capables de faire errer un diagnostic ?

Nous savons que la réaction se montre généralement négative dans toute affection pulmonaire dont la nature est bien identifiée (streptococcies, pneumococcies). Dans une affection suspecte, qui ne se caractérise que par de la

bronchite légère ou fréquente, par des signes cliniques très discrets et par des signes radiologiques douteux, quelle est la part de la Tuberculose ?

Dans 40 cas suspects, la réaction nous a répondu dans le sens de la tuberculose dans 31 cas (soit 77,5 pour 100), dont 12 réactions partiellement positives (obs. 113 à 153).

OBSERVATION CXIII. — G..., 25 ans. Infiltration de tout le sommet droit avec toux et expectoration mucopurulente très abondante. Très mauvais état général : anémie, amaigrissement, sueurs profuses. Fièvre hectique 40° le soir, 38° le matin. Pouls : 160. Respiration, 50. Réaction *très positive*.

OBSERVATION CXIV. — Del..., 18 ans. Amaigrissement, anorexie, asthénie, 37,6 le soir, Sclérose du sommet gauche avec toux fréquente : réaction *positive*.

OBSERVATION CXV. — B..., 46 ans. Sommet gauche suspect. Inspiration rude, expiration soufflante. Asthénie, état général médiocre. Teinte grisâtre à la radio. Pas de bacilles de Koch :

Réaction *positive*.

OBSERVATION CXVI. — Mlle G..., 21 ans. Insuffisance glandulaire. Tendance à l'obésité. Pas de signes cliniques à l'auscultation. A la Radio ombres suspectes aux sommets : Réaction *positive*.

OBSERVATION CXVII — Mlle C..., 54 ans. Bonne santé habituelle. Grippe en 1922 avec pleurite de la base gauche. Depuis a conservé de la trachéobronchite avec toux matinale et expectoration purulente (sans bacilles de Koch). Pas de fièvre. Etat général très bon. Hygiène sévère :

Réaction *positive* en juin 1922 et janvier 1923.

OBSERVATION CXVIII. — Guill., 23 ans. A soigné sa mère morte phtisique. Rougeole à 12 ans. Présente depuis 3 mois une température oscillant entre 37,9 et 39°, avec pouls à 96-

100. Séro-diagnostic typhique négatif. Signes cliniques de bronchite :

Réaction *positive*.

OBSERVATION CXIX. — S..., 18 ans. Diminution du murmure vésiculaire du sommet droit. Toux légère sans expectoration. Amaigrissement : Réaction *très positive*.

OBSERVATION CXX. — O. B..., 50 ans. Anémie et asthénie. Respiration soufflante et retentissement de la voix à la partie moyenne du poumon droit. A la Radio, obscurité de cette région ainsi que des deux sommets : Réaction *négative*.

OBSERVATION CXXI. — M... Laryngite tenace. Amaigrissement. Sommet gauche suspect avec induration respiratoire et toux habituelle. Maintien caractéristique tuberculeux. Température moyenne 37°,8 avec pouls à 96 : Réaction *très positive*.

OBSERVATION CXXII. — M^{lle} B..., 18 ans. Sans antécédents héréditaires et personnels. Etat subfébrile, asthénie, sueurs nocturnes. Inspiration rude, expiration soufflante, augmentation des vibrations surtout du sommet droit. Ce sommet ne s'éclaire pas à la Radio : Réaction *partiellement positive*.

OBSERVATION CXXIII. — Femme de 40 ans présentant depuis quelques semaines une pneumopathie bâtarde et traînante, à début soudain, avec signes cliniques de pleurésie purulente interlobaire. Fièvre 37 à 39° : Réaction *très positive*.

Nous avons su depuis, que, grâce aux résultats de la réaction, le médecin traitant avait pu non seulement confirmer un diagnostic douteux, mais encore faire pratiquer à sa malade, en temps utile, un pneumothorax artificiel. A la suite de cette intervention la malade est actuellement en bonne voie de guérison.

En résumé, chez 110 malades suspects de tuberculose pulmonaire en raison de leurs symptômes locaux ou de leurs antécédents, la réaction a contribué à éclairer le diagnostic 93 fois, soit dans 84,5 pour 100 des cas. Sur ce nombre, 24 réactions n'étaient que légèrement ou partiellement positives. Si, l'on n'en veut pas tenir compte, notre pourcentage est ramené à 62,7 pour 100, chiffre déjà intéressant.

Nous devons noter également que, dans plusieurs de nos observations, le diagnostic, ébauché par la réaction de Besredka, fut, par la suite, confirmé par l'évolution clinique ou par la découverte de bacilles de Koch dans l'expectoration. La réaction avait ainsi annoncé une tuberculose virtuelle.

Les résultats habituellement observés par les divers expérimentateurs dans tous ces cas de présomption de tuberculose pulmonaire sont assez variés (Mercklen, Lortat et Jacob: 65 pour 100, Grumbach: 61 pour 100, Alliot, 27 pour 100, Lydia Rabinovitch: 42 pour 100, Ichock: 85 pour 100). Mais tous reconnaissent que la réaction est d'autant plus souvent positive que la présomption de tuberculose est elle-même mieux établie (antécédents héréditaires et personnels). C'est ainsi que Rieux classe ses observations et ses résultats d'après la présence d'antécédents suspects chez ses malades. Chez ceux qui ont eu des hémoptysies, la réaction est positive dans 85.5 pour 100 des cas; si pleurésie, dans 62.5 pour 100; si accidents broncho-pulmonaires de l'enfance ou de l'adolescence ou accidents généraux ou locaux, dans 57.5 pour 100 des cas; et, en l'absence de tout antécédent suspect, dans 53.5 pour 100 des cas.

11° TUBERCULOSE DE L'APPAREIL GENITO-URINAIRE

1° CONFIRMÉE

Dans un cas de tuberculose rénale confirmée, avec présence de bacilles de Koch dans les urines après centrifugation, nous avons obtenu une réaction franchement positive (obs. 154).

Maisonnnet et Mlle Bass ont observé 78 pour 100 de réactions positives dans la tuberculose rénale confirmée (14 cas) et 57 pour 100 dans la tuberculose épидидymaire confirmée (19 cas).

Nous en avons étudié 3 cas chez 2 desquels la réaction se montra négative.

2° SUSPECTE

OBSERATION CLV. — X..., 19 ans. Albuminurie intermittente suspecte : Réaction *négative*.

OBSERVATION CLVI. — Mlle R..., 22 ans. Depuis une grippe il y a un an présente une albuminurie persistante suspecte : Réaction *négative*.

OBSERVATION CLVII. — H..., 12 ans. Albuminurie persistante suspecte : Réaction *très positive*.

Maisonnnet et Mlle Bass ont constaté la fixation de l'alexine dans 66 pour 100 des cas de tuberculoses rénales probables et dans 40 pour 100 des affections génitales mal caractérisées (Epididymites suspects).

Sans avoir personnellement obtenu d'intéressants résultats dans les cas suspects, il nous semble qu'appliquée au diagnostic des hématuries, des albuminuries, des douleurs lombaires, des lésions génitales (épididymites, troubles ovariens) mal déterminés, la réaction peut rendre de grands services.

III^e TUBERCULOSE A FORME GASTRO-INTESTINALE

Nous n'avons pu en recueillir d'observations de cas confirmés (par exemple avec bacilles de Koch dans les fécès); mais nos 6 observations de cas suspects prouvent que la question mérite d'être étudiée plus à fond. Ce sont tous des cas de troubles dyspeptiques, d'entérites ou de douleurs abdominales suspectes à plusieurs titres : soit en raison de leur mode évolutif, soit en raison de la présence chez ces malades d'antécédents personnels douteux ou d'un mauvais état général.

Sur ces 6 observations, nous avons constaté 5 fois la réaction de fixation positive, soit dans 83.3 pour 100 des cas (dont 2 réactions partiellement positives et 1 négative). (Obs. 158 à 164.)

OBSERVATION CLVIII. — D..., 35 ans. Mauvais état général, amaigrissement, inappétence, sueurs nocturnes. Douleurs abdominales généralisées, sans ascite ni constipation : Réaction *positive*.

OBSERVATION CLIX. — X..., 30 ans. A été opéré d'ulcère de l'estomac. Présente depuis quelques mois de l'entérite suspecte avec mauvais état général, fièvre irrégulière, anémie : Réaction *positive (partiellement)*.

OBSERVATION CLX. — Mar., 43 ans. Appendicite en 1917. Hyperchlorydrie. Etat général médiocre. Température normale : Réaction *positive (partiellement)*.

OBSERVATION CLXI. — L..., 42 ans. Troubles hépatiques et gastriques suspects. Dépression marquée. Syphilis ignorée ou tuberculose ? Réaction *positive*.

OBSERVATION CLXII. — X..., 27 ans. Depuis l'âge de 17 ans, tousse un peu chaque hiver. Atteint d'insuffisance mitrale aurait eu il y a un an une hémoptysie d'origine indéterminée. Signes physiques très discrets au sommet droit. Présente depuis quelques mois des troubles dyspeptiques de nature indéterminée. Gros cœcum dur et douloureux, diarrhée habituelle. Très mauvais état général, état de cachexie avancée : Réaction *négative*.

IV^e TUBERCULOSE DE LA RATE

Nous en avons recueilli une observation positive dans un cas de rate énorme, dure, bosselée, avec polyadénite et albuminurie suspecte (Wassermann et Weinberg négatifs). L'analyse a confirmé le diagnostic soupçonné (obs. 164).

ARTICLE 2

Tuberculose des séreuses

1° PLEURESIE

L'étude de la réaction de fixation dans les pleurésies séro-fibrineuses, considérées classiquement comme tuberculeuses, présente un grand intérêt. Que cette recherche soit faite avec le liquide d'épanchement ou avec le sérum du sang, les résultats vont généralement de pair, comme l'ont constaté Courcoux, Bezançon et Bergeron.

Sur les 11 observations que nous avons réunies (obs. 165 à 176), 7 concernent des pleurésies au début de l'épanchement ou à la période d'état. Sur ce nombre, 4 malades présentent une réaction négative, 1 une réaction partiellement positive avec son liquide d'épanchement, 1 une réaction positive avec Wassermann positif.

Nos 4 autres observations concernent des malades ayant présenté de la pleurésie un an auparavant pour deux de ces malades, et 4 ans auparavant pour les deux autres. Depuis cette affection, ces malades présentent un état général déficient ou des lésions pulmonaires suspectes. Ces quatre malades ont tous une réaction nettement positive.

Les résultats obtenus par les autres chercheurs montrent l'intérêt de la réaction, surtout pratiquée après un certain temps d'évolution de la maladie.

Effectuée en série, à quelque temps d'intervalle, chez le même malade, la réaction, de négative devenant progressivement positive, démontre l'apparition des anticorps tuberculeux.

Courcoux étudiant 21 cas trouve des résultats variés suivant le mode d'évolution de la maladie et l'époque de l'examen. Sur 17 cas de pleurésie en évolution, il trouve 11 réactions positives coïncidant avec des lésions pulmonaires manifestes, et 6 réactions négatives coïncidant avec une évolution purement locale. Sur 4 cas, examinés après résorption du liquide, un fut positif (malade ayant eu une lésion d'un sommet) et 3 négatifs (malades guéris sans séquelles).

Bezancon et Bergeron, sur 21 cas, trouvent 13 réactions positives (10 fortes, 3 faibles), coïncidant avec de grosses lésions pulmonaires sous-jacentes. Bernard et Valtis trouvent 60 pour 100 de résultats positifs. Lafosse observe la constance de la déviation du complément dans les pleurésies traînantes avec séquelles.

Rieux, Zoeller, Mlle Bass étudient 69 observations. 23 fois la réaction fut positive d'emblée. Dans 26 autres cas, où la réaction fut pratiquée en série, toutes les deux ou trois semaines, la réaction resta 9 fois négative, mais devint 17 fois positive dans un délai de 15 jours à trois ou quatre mois. Le pourcentage global des réactions positives est donc de 60,9 pour 100. Les malades qui présentent d'emblée une réaction positive sont ceux qui ont des antécédents héréditaires ou personnels chargés. La réaction peut même annoncer une tuberculose clinique; c'est ainsi que dans deux cas à réaction d'emblée positive on put après deux mois constater une infiltration des sommets.

Nous pouvons donc dire que la réaction est fréquemment positive dans les pleurésies dites à *frigore*, surtout après un certain temps d'évolution, lorsque les anticorps ont eu le temps de se répandre dans le sang.

La réaction est au contraire négative dans les pleurésies de nature différente : par hydro-thorax, postcancéreuses etc... ainsi que le prouvent deux autres de nos observations (Obs. 176 à 177).

Rieux en conclut que la pleurésie survenant autour de la vingtième année est en général une primo-infection tuberculeuse et que les anticorps n'apparaissent dans le sang que dans les semaines qui suivent cette infection.

II° PERITONITE

Les résultats obtenus dans les cas suspects sont généralement les mêmes que pour les autres tuberculoses des séreuses.

Dans un cas de péritonite confirmée chez un jeune homme de 19 ans, et en voie de guérison, nous avons eu une réaction très positive (Obs. 178).

Dans un cas de péritonite suspecte, à forme ascitique, chez un enfant de 12 ans, nous avons trouvé la réaction positive (obs. 179).

Courcoux dans trois cas de péritonite confirmée, a observé deux réactions positives (formes fibro-caséuses) et une réaction négative (ascite idiopathique). Rieux dans 12 cas de toutes formes (caséuse, fibro-caséuse, ascitique) datant de trois à six mois et paraissant primitives a constaté la positivité de la réaction 10 fois soit dans 83,3 pour 100 des cas. Des deux cas négatifs, l'un est mort de méningite tuberculeuse, l'autre a quitté l'hôpital en état de cachexie avancée.

III^e MENINGITE

Mêmes remarques que pour les autres tuberculoses des séreuses. La recherche des anticorps dans le liquide céphalorachidien (au même titre que la recherche des syphillis méningées par la réaction de Wassermann), tentée par plusieurs auteurs n'est pas au point (Arloing et Langeron).

Sur le sérum du malade, dans deux cas de méningite suspecte, nous avons trouvé une réaction positive et une négative (tuberculose méningée, à forme lente et chronique, chez un enfant de 12 ans dont le père et un frère sont morts bacillaires). (Obs. 180 et 181.)

ARTICLE 3

Tuberculose lymphatique.

I^{er} ADENOPATHIE TRACHEOBRONCHIQUE

Cette affection si fréquente chez l'enfant est classiquement regardée comme de nature tuberculeuse. Il était donc intéressant de rechercher de quelle façon ces malades répondaient à la tuberculose par la réaction de fixation.

Nous avons pu en réunir trois observations dont deux sont positives (une réaction négative avec Wassermann positif). (Obs. 182 à 185.)

OBSERVATION CLXXXII. — Enfant de sept ans présentant à la radio une volumineuse adénopathie trachéobronchique. A l'examen clinique on n'observe qu'un peu de toux : Réaction *positive*.

OBSERVATION CLXXXIII. — Enfant de 10 ans. Adénopathie prononcée. Fièvre continue depuis un mois : Réaction *positive*.

OBSERVATION CLXXXIV. — Volumineuse adénopathie trachéobronchique, avec toux spasmodique (Wassermann positif). Réaction *négative*.

M. le docteur Girard, à l'Hôpital des Enfants malades a pu étudier spécialement cette affection. Il a bien voulu nous communiquer, pour les joindre aux nôtres, les résultats des recherches qu'il a faites, mais non encore publiées.

Ses 85 observations (Obs. 185 à 270) ont été groupées par lui en 3 catégories :

- 1° 45 cas où la réaction était positive, soit 52,8 pour 100;
- 2° 33 cas où la réaction était négative, soit 48.2 pour 100;
- 3° 7 cas où la réaction était annulée par un Wassermann positif, soit 8.2 pour 100.

Dans la première catégorie, 24 cas ne sont positifs que partiellement. Il s'agit d'adénopathies médiastines, sans aucune répercussion pulmonaire. Les autres cas, nettement positifs, présentent, en plus de signes radiologiques manifestes, un état général déficient, des poussées fébriles, des signes cliniques d'extension ganglionnaire ou pulmonaire.

Les anticorps semblent ainsi d'autant plus abondants que le processus tuberculeux est plus étendu et tend à se généraliser. Girard a pu noter la diminution du nombre

des anticorps dans 6 cas en voie d'amélioration et, par contre, leur augmentation dans 3 cas en voie d'aggravation et de généralisation.

Dans la deuxième catégorie, les réactions négatives correspondent à des signes d'adénopathie très discrets ou silencieux.

Une réaction négative ne peut donc, à elle seule, infirmer le diagnostic de la nature tuberculeuse de cette affection. On peut dire seulement qu'il y a ou non des anticorps dans le sérum, et la clinique garde tous ses droits.

Rieux et Mlle Bass sur 44 malades ne présentant que ce seul symptôme radiologique ont constaté 20 réactions positives soit 44 pour 100, avec réaction positive surtout chez ceux qui présentaient des antécédents suspects ou quelques signes pulmonaires.

Belot, chez l'enfant, trouve le Besredka positif dans 61,6 pour 100 des cas, alors que la cuti-réaction n'est positive que chez 54,8 pour 100 de ces enfants.

D'une façon plus ample, ne peut-on, avec Girard, rapprocher la tuberculose lymphatique et, en particulier la tuberculose des ganglions trachéo-bronchiques de la tuberculose des séreuses, la réaction d'abord négative ne devenant positive que plus tard, quand le processus s'étend au poulmon ? N'en est-il pas de même dans la syphilis où le Wassermann est négatif tant que la maladie demeure lymphatique, tandis que les anticorps commencent à apparaître quand le processus infectieux se généralise ?

II° ADÉNITES PÉRIPHÉRIQUES

1° CERTAINES

Dans un cas de tuberculose ganglionnaire ancienne pour lequel se posait la question de récidence nous avons observé la réaction fortement positive (Obs. 270).

Mozer et Fried obtiennent 35,7 pour 100 de résultats positifs, Clavelin 25 pour 100. Courcoux sur 7 observations trouve 5 réactions positives coïncidant avec des adénites cervicales volumineuses, parfois caséeuses, et deux réactions négatives (adénites traitées par la Radio ou enlevées chirurgicalement).

2° SUSPECTES

Nous en avons réuni 5 cas (obs. 271 à 276); 4 réactions positives chez des porteurs d'adénites cervicales chroniques avec antécédents personnels chargés. Une réaction négative dans une adénite cervicale et sous-maxillaire aiguë avec antécédents héréditaires et collatéraux suspects.

III° RHUMATISME CHRONIQUE

Cette affection est assez fréquemment regardée comme de nature tuberculeuse. La réaction de fixation permet-elle de déceler des anticorps tuberculeux dans le sang des malades qui en sont atteints ?

Personnellement dans 5 cas de rhumatisme suspect (à début fébrile, puis à allure chronique, du type Poncet-Leriche) nous avons trouvé une réaction négative et quatre positives (dont deux partiellement). (Obs. 271 à 282.)

Rieux a observé la positivité de la réaction dans deux cas analogues.

Il semble donc possible, sur la foi d'une séroréaction, de faire rentrer dans le cadre de la tuberculose « aux formes innombrables » certaines affections qui n'étaient pas jusque là regardées officiellement comme telles.

ARTICLE 4

Tuberculoses ostéoarticulaires.

1° CONFIRMÉES.

Sur 8 cas, nous avons obtenu 7 réactions positives, soit 87.5 pour 100.

OBSERVATION CCLXXXI. — Lap., mal de Pott dorsal : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCLXXXII. — Arb., tuberculose ostéoarticulaire du pied : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCLXXXIII. — Y..., 14 ans. Tumeur blanche du genou gauche. Etat général légèrement atteint, localisation pulmonaire ; un peu de toux, légère hémoptysie récente : Réaction *très positive*.

OBSERVATION CCLXXXIV. — V..., Tuberculose osseuse ancienne pour laquelle se pose la question de récédive : Réaction *très positive*.

OBSERVATION CCLXXXV. — P..., 47 ans. Bronchites fréquentes. Pneumonie en 1917. Opéré de périostite trochantérienne droite, conserve une fistule permanente. Etat général déficient (otite suppurée gauche) : Réaction *négative*.

et 3 observations d'ostéites anciennes du genou, toutes 3 positives (obs. 286 et 287).

Si, comme toujours, une réaction négative ne permet pas de rejeter le diagnostic de tuberculose, une réaction positive indique l'existence d'un foyer en activité.

Dans les tuberculoses externes, les pourcentages habituellement observés sont élevés, contrairement à l'opinion de Calmette, qui admet que le sérum des sujets atteints de tuberculoses chirurgicales ne renferme d'anticorps que lorsque ces malades présentent des stigmates de tuberculose ganglionnaire ou pulmonaire.

La proportion de réactions positives, très élevée au stade initial, évolutif, de la maladie, baisse notablement à l'époque de la cicatrisation des lésions. C'est du moins ce qui ressort des observations de Mozer et Fried qui ont classé les cas examinés d'après l'âge des lésions (maux de Pott et coxalgies de moins ou plus de trois ans, tumeurs blanches ou autres lésions de moins ou plus de deux ans).

Les chiffres moyens qu'ils obtiennent sont les suivants :

Tuberculose ostéoarticulaire en évolution	70.7 % (468 cas),
Tuberculose ostéoarticulaire non évolutive	17.2 % (145 cas),
Lésions cliniquement non tuberculeuses	5.7 % (52 cas),
Lésions osseuses fistulisées	23.9 % (52 cas)

Au Val-de-Grâce, Clavelin, dans 30 cas de tuberculose externe en évolution, trouve 56.6 pour 100 de réactions positives. Pellier, Goldenberg et Fried (méthode au sérum non chauffé) notent le chiffre de 94.4 pour 100.

2° SUSPECTES.

Quels sont les renseignements fournis par la réaction dans les cas de lésions osseuses ou articulaires suspectes?

Nous-mêmes, dans 4 cas où la question de tuberculose se posait à l'esprit du médecin, n'avons trouvé qu'une seule fois la réaction positive et trois fois la réaction négative.

OBSERVATION CCLXXXIX. — B..., 30 ans. Bronchite chronique, asthénie. Névralgies sciatiques avec réflexes partiellement exagérés et troubles de la marche. Présente une tumeur costale liquide suspecte (2 ou 3 côtes lésées en avant). Température moyenne : 38°2 : Réaction de Besredka *positive*.

Nos trois autres observations concernaient des malades en observation pour mal de Pott latent, d'origine récente. Chez l'un d'entre eux la réaction de Wassermann de contrôle permet de démontrer l'origine toute différente des troubles constatés, puisque ceux-ci furent améliorés dans la suite par le traitement antisyphilitique.

OBSERVATION XCCC. — Mlle D., 16 ans. Mère morte phtisique à 35 ans. Sœur morte à 12 ans de péritonite probablement tuberculeuse. Scoliose depuis quelques mois interprétée comme début de mal de Pott. Pas de signes de bacillose certaine, pas de fièvre : Réaction *négative*.

OBSERVATION XCCCI. — R..., Etat général déficient. Arthrite suspecte de la colonne lombaire : Réaction *négative*.

OBSERVATION XCCCII. — Buff..., En observation pour mal de Pott. Névralgies intercostales (Wassermann positif) : Réaction *négative*.

Les recherches des autres auteurs confirment les nôtres. Clavelin a trouvé la réaction positive dans 50 pour 100

des accidents ostéoarticulaires douteux, et le diagnostic ainsi ébauché fut, par la suite, confirmé par les recherches de laboratoire ou par l'évolution de la maladie.

Ainsi donc, dans les tuberculoses externes, une réaction positive décèle l'existence d'un foyer en activité, sans qu'une réaction négative permette d'exclure le diagnostic de tuberculose.

ARTICLE 5

Tuberculoses cutanées.

Là encore, la réaction peut donner d'utiles indications dans les cas suspects, en raison de sa positivité très fréquente dans les cas certains.

Dans un cas de lupus de la région sus-xyphoïdienne, datant de 5 ans, avec amaigrissement marqué depuis cette époque, nous avons trouvé la réaction positive (obs. 293).

Par contre, dans deux cas où le diagnostic était à juste titre suspect, nous avons obtenu une réaction très positive et une réaction négative. (Obs. 294 et 295.)

OBSERVATION XCCCIV. — Mlle D., 16 ans. Présente depuis 3 ans des lésions chroniques de la peau, principalement au visage; certains éléments peuvent faire croire à la tuberculose. Pas de syphilis ni de tuberculose héréditaire. Assez bonne santé, un peu lymphatique : Réaction *très positive*.

OBSERVATION XCCCV. — Mme M., Cicatrice d'ostéite ancienne du coude. Plaie chronique de la main, d'aspect lupique depuis une quinzaine d'années, sans amélioration ni aggravation : Réaction *négative*.

Les réactions effectuées dans cette forme de tuberculose par Ichock, Goldenberg et Fried, ont donné à ces auteurs 83.7 pour 100 de résultats positifs, dont 17.3 pour 100 ne le sont que faiblement.

Il était intéressant de rechercher les indications fournies par la réaction dans l'*Erythème noueux*. Cette affection est en effet regardée par certains auteurs, en particulier par Sergent, comme de nature tuberculeuse, en raison de son allure et de son caractère. Dans un cas étudié par Rieux, celui-ci a obtenu une réaction positive.

Personnellement, nous en avons réuni deux observations, toutes deux avec réactions partiellement positives. (Obs. 296 et 297.) -

OBSERVATION XXXCVI. — L., 30 ans. Insuffisance mitrale. Réformé de guerre. Erythème noueux il y a un an pendant deux mois avec fièvre continue entre 38°5 et 39° : Réaction *partiellement positive*.

OBSERVATION XXXCVII. — Mlle A., 15 ans. Un frère rachitique. Une sœur atteinte d'érythème noueux. Elle-même depuis un mois présente cette affection avec état subfébrile (37°8) et tachycardie (100-110). Légère douleur à la pression du sommet gauche : Réaction *partiellement positive*.

ARTICLE 6

Tuberculose des organes des sens.

I^o TUBERCULOSES OCULAIRES

N'ayant pu recueillir d'observations personnelles sur cette forme de tuberculose, nous ne ferons que rappeler les recherches de Rouslacroix, Carrère, Gourfein.

Pour ces auteurs, la réaction, fréquemment positive dans les tuberculoses oculaires avérées, présente un réel intérêt pour asseoir un diagnostic soupçonné (kérato-conjonctivite lymphatique ou strumeuse), pour préciser un réveil oculaire d'un processus tuberculeux cliniquement guéri, pour classer comme tuberculeuse une affection dont le diagnostic est impossible (tuberculose oculaire primitive).

II^o TUBERCULOSES OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUES

Les résultats de la réaction dans les tuberculoses oto-rhino-laryngologiques confirmées, n'ont pas donné lieu à des recherches spéciales, en raison de la prédominance des accidents pulmonaires auxquels ces lésions locales sont si souvent secondaires, et de la constance des anticorps en pareil cas.

Mais la réaction semble d'un réel intérêt pratique dans les affections oto-rhino-laryngologiques suspectes, du type subaigu ou chronique. (Laryngite tenace, laryngite chro-

nique du type hypertrophique ou érythémateux, sans localisation ni aspect spécifiquement tuberculeux, laryngites d'apparence primitives survenant chez des individus sans lésions pulmonaires appréciables).

Nous avons pu, grâce surtout à l'obligeance de M. le Docteur Dessirier, de Lyon, qui a bien voulu nous communiquer et compléter 8 d'entre elles, réunir 12 observations de laryngite suspecte. Sur ce nombre, nous avons trouvé 8 réactions nettement positives et 4 partiellement.

Il s'agissait dans tous ces cas d'individus présentant depuis une date plus ou moins éloignée des lésions laryngées torpides, latentes ou chroniques, sans autre localisation tuberculeuse marquée, avec état pulmonaire généralement passable. Les réactions nettement positives s'observaient surtout chez les malades qui présentaient des antécédents suspects (pleurésies, bronchites, antécédents héréditaires).

Dans certains de ces cas où se posait à l'esprit du clinicien l'idée de lésion syphilitique, la réaction de Besredka positive, avec réaction de Wassermann négative, a permis de dépister une imprégnation bacillaire et ce diagnostic a été parfois « presque une surprise ».

OBSERVATION XXXCVIII. — G., 48 ans. Bronchite suspecte il y a deux ans. Depuis conserve de la laryngite chronique et un état général déficient. Récente poussée de laryngite aiguë. L'état pulmonaire semble amélioré : Réaction *très positive*.

OBSERVATION XXXCIX. — Mlle D., 23 ans. Bronchite il y a deux ans, avec laryngite chronique consécutive. Actuellement infiltration de tout le vestibule laryngé, de l'épiglotte, des aryténoïdes. Température 38° : Réaction *très positive*.

OBSERVATION CCC. — G..., 27 ans. Pleurésie à gros épanchement en 1914. Depuis présente de la rétraction thoracique et une assez bonne santé. Laryngite aiguë il y a un an ; voix couverte. Depuis quelques jours, asphyxie aiguë. Cordes pâles détendues, infiltrées. Rien aux aryténoïdes : Réaction partiellement *positive*.

OBSERVATION CCCI. — P..., 19 ans. Bonne santé habituelle. Depuis plusieurs semaines présente de la laryngite et des ulcérations nasales suspectes : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCII. — M..., 22 ans. Père mort à 48 ans d'affection pulmonaire. Sujet maingre. Laryngite depuis trois ans au moindre écart de température. Parésie de la corde droite. Les deux cordes sont rouges. Rien aux poumons. A cru être syphilitique : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCIII. — B..., 41 ans. Ethylique et fumeur. Bonne santé habituelle. Laryngite depuis 5 mois avec paralysie de la corde vocale droite qui est rouge, épaissie, tuméfiée, rien aux aryténoïdes). Rien aux poumons, pas de fièvre : Réaction partiellement *positive*.

OBSERVATION CCCIV. — Mlle H., 27 ans. Très bonne santé habituelle. Sujette aux poussées de laryngite depuis un an et demi. Depuis un an conserve la voix rauque, dont le timbre rappelle la raucité syphilitique. Cordes nettement rouges, non infiltrées ni épaissies. Parésie de la corde droite. Rien aux poumons : Réaction *partiellement positive*.

OBSERVATION CCCV. — Mlle V..., 19 ans. Père mort phthisique à 46 ans. Mauvaises conditions d'existence. Bonne santé apparente. Rien aux poumons. A la suite d'une grippe en janvier 1922 a présenté une aphonie totale pendant deux mois. Ensuite voix rauque et fatigue de l'organe par conversation continuelle. Large ulcération de la corde gauche sans infiltration. En somme tuberculose laryngée torpide avec lésions très étendues contrastant avec un état pulmonaire excellent et un état général encore très suffisant : Réaction *très positive*.

OBSERVATION CCCVI. — D., 30 ans. Polyadénopathie. Ulcération de l'amygdale droite et hypertrophie de l'amygdale gauche. Etat général médiocre. Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCVII. — M. D., 35 ans. Ypérité. Laryngite pendant 6 mois par an. Femme ayant eu plusieurs fausses couches. Rougeur diffuse des cordes vocales. Très bon état général. Pas de localisation suspecte : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCVIII. — Mme E., 39 ans. Congestion des cordes vocales. Etat général médiocre. Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCIX. — L., 27 ans. Père mort tuberculeux. Mère morte de bronchite, Tousse depuis un mois. Etat général presque normal. Laryngite suspecte depuis quelques mois : Réaction partiellement *positive*.

Le médecin-major Worms a recueilli 4 observations de cas du même genre, et qui ont évolué ultérieurement en laryngites cliniquement tuberculeuses. Rieux également a signalé l'intérêt de la réaction dans les cas d'otites ou de laryngites subaiguës ou chroniques suspectes, dans les rhinites hypertrophiques (2 cas : 2 réactions positives). Cette dernière affection est, on le sait, regardée par certains auteurs comme de nature tuberculeuse.

ARTICLE 7

Septicémie bacillaire. - Granulie.

L'infection bacillaire massive produisant une maladie généralisée à allure typhoïde ou typhobacillose, est très fréquente. Il était intéressant de rechercher si l'on pouvait compter sur la réaction de fixation pour aider à son diagnostic parfois difficile.

Dans deux cas de typhobacillose, nous avons trouvé une réaction positive et une négative.

OBSERVATION CCCX. — A..., 14 ans. Typhobacillose depuis 40 jours, Râles fins base droite, adénopathie trachéo-bronchique, embryocardie. Température 38°-39°, Pouls 130 : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCXI. — M..., Fièvre continue depuis 40 jours. Séro-diagnostic de Widal négatif : Réaction *négative*.

Il semble donc que la réaction reste négative dans le cas le plus fréquent de septicémie primitive, pour se montrer au contraire positive dans le cas de septicémie secondaire au déversement brusque dans la circulation d'un foyer tuberculeux primitif (trachéobronchique, par exemple).

Dans les cas plus rares d'infection massive se traduisant par une tuberculose galopante ou granulique, les anticorps n'ont pas le temps de se former dans la circulation, d'où la négativité ordinaire de la réaction.

On a dit que la présence d'accès fébriles plus ou moins intenses, communiquant au sang des propriétés spéciales, suffisait fréquemment à dénaturer le résultat de la séro-agglutination de Courmont

Cette cause d'erreur peut-elle intervenir dans la réaction de fixation? Nous ne le croyons pas, et cela en raison des résultats de plusieurs de nos analyses effectuées en pleine période fébrile de maladies aiguës non tuberculeuses : typhoïde, grippe, rhumatisme, pneumonie. Dans tous ces cas, la réaction s'est montrée en concordance parfaite avec la clinique.

Dans un cas seulement, avec un sérum agglutinant le bacille d'Eberth à 1 pour 200, nous avons observé une réaction douteuse : pouvoir empêchant manifeste et surtout une sorte d'agglutination macroscopique des hématies de mouton, dont il nous est impossible de donner l'explication, n'ayant pu étudier d'autres cas du même genre.

ARTICLE 8

Tuberculoses latentes. - Prétuberculose.

Quelles indications peut fournir la réaction chez les individus qui, en l'absence de toute lésion locale, présentent une altération injustifiée de leur état général que l'on peut attribuer à l'infection tuberculeuse.

Il y a chez eux imprégnation bacillaire sans localisation; leur tuberculose peut être regardée comme cryptogénétique; ils n'en sont pas moins souvent très dangereux pour leur entourage. D'après Calmette, 95 pour 100 de la population totale seraient des tuberculeux occultes réagissant à la tuberculine et éliminant des bacilles avec leurs excréments glandulaires et leurs déjections.

Prétuberculeux ou tuberculeux torpides, l'infection bacillaire, non localisée, peut se manifester chez eux par des défaillances organiques inexpliquées, par un fléchissement de leur état général, des fébricules prolongées de nature inconnue, de l'anémie, de l'albuminurie, de la phosphaturie sans causes, des convalescences traînantes de maladies infectieuses (rougeole, grippe). Ce sont là des cas fréquents autour de la vingtième année aussi bien chez les jeunes gens candidats au service militaire que chez les jeunes filles. Tuberculose germinative ou latente ? Troubles endocriniens uni ou pluriglandulaires ? Le diagnostic est des plus délicats. La réaction de fixation apporte-t-elle à la question quelque renseignement intéressant ?

Chez 61 malades classés dans cette catégorie de suspects (obs. 312 à 374), nous avons obtenu 48 réactions positives, soit 78.6 pour 100 et 13 négatives. Si nous ne tenons pas compte des réactions incomplètement positives (4 légèrement, 15 partiellement), notre pourcentage se réduit à 47.5 pour 100, chiffre déjà intéressant.

OBSERVATION CCCXII. — Mme V..., 33 ans. Bronchite il y a 10 ans. Amaigrissement. Légère fièvre le soir. Pas de signes cliniques de tuberculose. Rien à l'auscultation : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCXIII. — Mlle C..., 11 ans. Très bonne santé apparente. Fièvre continue depuis 2 ans : 37°5 à 38° matin et soir. Aucun signe clinique de bacillose (formule leucocytaire : lymphos, 33 ; monos, 7 ; poly neutro, 58 ; eosino, 4 pour 100). Réaction *partiellement positive*.

OBSERVATION CCCXIV. — M. P., 35 ans. Parents encore vivants. Une sœur morte phthisique à 25 ans. Présente depuis longtemps de l'anémie et amaigrissement sans cause (for-

mule leucocytaire : lymphos, 20 ; monos, 22 ; polys neutro, 57, eosino, 1 pour 100). Pas de signe clinique de bacillose en évolution : Réaction *très positive*.

OBSERVATION CCCXV. — Mme P., 37 ans. Troubles ovariens depuis 5 à 6 ans. Métrorragies. Anémie très marquée, perte des forces, décoloration des muqueuses. Obésité suspecte : Réaction *très positive*.

OBSERVATION CCCXVI. — X., 41 ans. Syphilis à 20 ans. Surmenage professionnel depuis 20 ans (travail de nuit). Amaigrissement, très bon appétit. Aucun signe clinique de bacillose : Réaction *très positive*.

OBSERVATION CCCXVII. — Mme B., 30 ans. Veuve de guerre, chagrins, céphalée constante. Mauvais état général avec amaigrissement (formule leucocytaire : lymphos, 13 ; monos, 26 ; polys neutros, 56 ; eosinos, 5 pour 100) : Réaction *partiellement positive*.

OBSERVATION CCCXVIII. — Mme X., 65 ans. Mari mort il y a 2 ans de phthisie. Tousse un peu le matin depuis 20 ans. Congestion pulmonaire il y a 2 ans. A l'auscultation, rien de perceptible qu'un peu d'emphysème. Tachycardie. Urines normales. Présente de l'œdème des membres inférieurs, un peu de fièvre, de l'inappétence, de la fatigue générale avec amaigrissement. Température 37°-38°9. Pouls à 100 : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCXIX. — Mlle V., 27 ans. Insuffisance nasale. Asthénie, amaigrissement, anorexie, pâleur, allure tuberculeuse : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCXX. — Mme L., 30 ans. Mariée. Un enfant malingre, Santé précaire, amaigrissement. A repris 5 kilos depuis un an (arsenic, campagne). Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCXXI. — V., Père mort à 40 ans de tuberculose. Femme ayant une lésion du sommet. Tousse un peu, amaigrissement, rien à l'auscultation : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCXXII. — Vois., Amaigrissement. Asthénie, sueurs profuses. Pas de localisation suspecte. Pas de fièvre : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCXXIII. — Mme G., 26 ans. Anémie prononcée, asthénie, amaigrissement. Obscurité du sommet droit, ni toux ni expectoration : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCXXIV. — D., 27 ans. Amaigrissement marqué depuis 6 mois sans localisation suspecte : Réaction *positive*.

OBSERVATION CCCXXV. — Mlle B..., 27 ans. En 1920, bronchite suspecte du sommet droit. Depuis cette époque a maigri de 10 kilos. Actuellement, signes d'anémie prébacillaire, anorexie, troubles circulatoires, pertes blanches abondantes. Réaction *très positive*.

OBSERVATION CCCXXVI. — Mme J., 35 ans. Assez bonne santé habituelle. Depuis un an amaigrissement progressif, pâleur, lassitude, fatigue. Pas de signes cliniques de tuberculose. Donne l'impression d'une syphilis ignorée ou d'une prébacilliose : Réaction *légèrement positive*.

De l'étude de toutes les observations de cette catégorie de malades, nous pouvons conclure que les sérums donnant les réactions les plus positives sont ceux qui appartiennent aux malades qui ont des antécédents suspects (pleurésies, bronchites, antécédents héréditaires), qui présentent même parfois de légères localisations suspectes (sclérose, induration des sommets, toux, troubles dyspeptiques), mais dont les symptômes d'infection générale sont ceux qui prédominent.

Chez les malades qui présentent de la fièvre continue sans cause, la réaction est positive si l'infection suspecte remonte à plusieurs mois (et même deux ou trois ans) et par contre négative s'il s'agit d'infection récente. Il serait

intéressant de poursuivre l'étude de leur réaction dans l'avenir en la comparant à l'évolution de leur maladie.

Dans certains cas, où il est possible d'attribuer à la syphilis héréditaire ou acquise, l'origine des accidents suspects (céphalée, vertiges, fatigue générale), la réaction de Wassermann de contrôle permet, si elle est positive, de départager un diagnostic hésitant. C'est ainsi que, parmi nos observations, 3 avaient le Wassermann positif. L'un de ces malades d'aspect pré-tuberculeux, souffrant d'obstructions nasales et ayant un frère phtisique, avait un Besredka positif. Les deux autres (fatigue générale et entérite chronique, avec tous deux des sommets suspects) avaient des réactions de Besredka négatives (obs. 350, 351, 352).

ARTICLE 9

Les non-tuberculeux cliniques.

Dans cette catégorie, nous avons réuni les observations de tous les individus sains en apparence, de tous les malades dits « en observation », parce qu'on n'a rien retenu chez eux de pathologique, de tous les malades chez lesquels les divers examens (clinique, bactériologique, sérologique, etc...) ont permis d'écarter l'idée de tuberculose évolutive, en précisant la nature de la maladie (syphilis, mycoses, pneumococcies, maladies aiguës, éruptives, contagieuses, etc...).

Nous avons indiqué plus haut la cause d'erreur fréquente de la réaction due à la présence dans le sang examiné d'anticorps syphilitiques, d'hématozoaires du paludisme, de sérum antidiphthérique. Nous avons donc écarté de cette statistique tous les cas de ce genre.

Sur 41 sérums examinés, nous avons trouvé 6 réactions positives, soit 14.6 pour 100, mais toutes réactions partiellement positives seulement (obs. 374 à 416).

Il s'agissait dans tous ces cas d'individus sains, de malades en observation, ou de maladies aiguës ou chroniques non tuberculeuses cliniquement (typhoïdes, gripes, pneumonies, angines, rhumatismes articulaires aigus); maladies nerveuses (épilepsie, parésies, tics, vertiges); maladies circulatoires (endocardites, artérites, hémiplegie); troubles dyspeptiques (entérite, dysenterie, appendicite); cancers; maladies vénériennes autres que la syphilis; maladies cutanées (eczéma, psoriasis), troubles auriculaires, oculaires, laryngés aigus.

Les réactions positives (toutes partiellement) s'observent surtout chez les malades à antécédents héréditaires ou personnels chargés, permettant de soupçonner une atteinte tuberculeuse ancienne.

Ainsi que nous l'avons relaté au chapitre: spécificité, les résultats généralement obtenus en pareil cas par les différents auteurs sont assez divergents.

Nous nous devons cependant de noter ici les chiffres obtenus par M. le Docteur Girard, à l'hôpital des Enfants Malades, et qu'il a bien voulu nous communiquer.

Il s'agit de 17 enfants regardés comme non tuberculeux cliniquement. 10 sont atteints d'une affection non pulmonaire (amygdalite, fatigue générale, rhumatisme aigu, rachitisme, adénite aiguë, herpès récidivant, et 3 de chorée). 7 sont atteints d'une affection pulmonaire non tuberculeuse (dilatation bronchique, bronchite diffuse, pleuropneumonie, spléno-pneumonie, asthme, et 2 pneumonies aiguës).

Dans toutes ces observations, la réaction de Besredka, contrôlée par la réaction de Wassermann, a toujours été négative.

Signalons également que parmi ces observations, il y en a trois de chorée de Sydenham, toutes avec réaction négative, alors qu'Aviragnet constate avoir trouvé la réaction positive chez 60 pour 100 des enfants atteints de cette maladie.

ARTICLE 10

Syphilis et tuberculose.

Nous avons indiqué, à propos de la spécificité de la réaction, que la présence, dans le sérum des non tuberculeux, d'anticorps syphilitiques entraînait la déviation du complément, en présence d'antigène tuberculeux, dans 76.7 pour 100 des cas.

Mais il était intéressant de rechercher quels sont, en général, les résultats de la réaction aussi bien lorsque ces sérums à Wassermann positif proviennent de tuberculeux

confirmés ou de suspects à juste titre, que lorsqu'ils proviennent de non tuberculeux cliniques.

Nous avons ainsi réuni 30 observations de sérums à Wassermann positif: 20, soit 66.6 pour 100, ont fixé l'alexine.

En classant ces observations par ordre de provenance :

2 viennent de tuberculeux confirmés (une réaction positive, une réaction négative chez un tuberculeux cachectique) ;

10 viennent de tuberculeux suspects à juste titre (pleurésie antérieure, accidents pulmonaires ou généraux), 8 réactions positives, 2 réactions négatives, l'une dans une lésion pulmonaire suspecte, l'autre dans un cas d'adénopathie trachéobronchique ;

3 viennent de prétuberculeux ou de cas discutés d'hérédo-syphilis (1 réaction positive, 2 négatives) ;

3 viennent de non tuberculeux cliniques (troubles intestinaux, entérite) (2 réactions négatives) ;

13 viennent de syphilitiques avérés: 10 réactions positives (éruption, migraines, troubles divers, néo de langue?), et 3 négatives (sciatique, crises gastriques). (Obs. 416 à 430.)

Donc, sur ces 30 sérums à Wassermann positif, 20 nous ont donné une réaction de Besredka positive (10 sûrement syphilitiques, 1 prétuberculeux, 8 tuberculeux suspects, 1 tuberculeux confirmé) et 10 une réaction négative (3 sûrement syphilitiques, 2 non tuberculeux, 2 prétuberculeux, 2 tuberculeux suspects, 1 tuberculeux confirmé).

Notre pourcentage élevé : 66.6 pour 100 des sérums à Wassermann positif quelle que soit leur provenance, et

76.7 pour 100 de ces sérums s'ils proviennent d'individus syphilitiques sans aucune trace de tuberculose, indique donc qu'il y a là une cause d'erreur manifeste.

Les chiffres habituellement observés par les autres chercheurs sont des plus variables : Bezançon et Bergeron, Rieux et Bass : environ 30 pour 100 ; Fried : 34 pour 100 ; Massias : 16 pour 100 ; Ichock : 100 pour 100 ; Sellers et Ramsbotten : 42 pour 100 ; Lydia Rabinovitch : 84 pour 100.

On doit donc effectuer toujours une réaction de Wassermann de contrôle.

Il ne semble pas qu'on puisse interpréter chaque réaction pour son propre compte et faire ainsi le départ entre ce qui revient à la tuberculose et ce qui relève de la syphilis. On doit considérer que la réaction de Wassermann positive annule une réaction de Besredka positive. On ne peut alors interpréter le Besredka qu'après disparition des anticorps par le traitement spécifique jusqu'à obtention d'un Wassermann négatif.

CHAPITRE V

Valeur diagnostique.

D'après notre propre expérimentation comme d'après les résultats obtenus par les autres chercheurs, il est manifeste que la réaction de fixation présente un réel intérêt diagnostique.

Cependant, cette valeur pratique a fait l'objet de nombre de discussions.

Bezançon et Bergeron, tout en en reconnaissant l'intérêt, considèrent que la réaction ne se manifeste que tardivement et en cas de lésions déjà importantes. Pour eux, la réaction ne peut servir au diagnostic précoce, étant souvent négative dans les tuberculoses pulmonaires au début comme dans les pleurésies, type de tuberculose inflammatoire à évolution locale.

A la séance du 12 mai 1924 de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, Armand-Delille, Hillemand, Lestoquoy formulèrent des conclusions pleines de réserves. Celles-ci furent appuyées par Rist qui déclara «qu'il y aurait un

véritable danger à laisser croire que la réaction a une valeur diagnostique en matière de tuberculose, et que cette valeur est, pour parler net, nulle ».

Les raisons de ces réserves sont dans le pourcentage plutôt élevé observé chez les non tuberculeux cliniques. Les statistiques de Rist et Ameuille, d'Armand-Delille, Bezançon et Bergeron, réunies, groupent 124 cas, sur lesquels ces auteurs ont trouvé 72 réactions négatives, 30 faiblement positives et 23 fortement positives.

La quantité des réactions positives tombe donc à 18,5 pour 100, si l'on ne tient compte que des réactions fortes. Ces réactions ont été faites soit avec l'antigène de Besredka, soit avec l'antigène méthylique.

Ces jugements paraissent trop sévères, étant donné le fait que dans la tuberculose confirmée, ils ont trouvé 88 à 93 pour 100 de réactions positives.

Dénigrée par les uns, prônée par les autres, la réaction de fixation a fait, depuis deux ans, l'objet de nombreuses recherches et communications. Savants, professeurs, médecins des hôpitaux, des dispensaires, praticiens, se rallient peu à peu à la méthode et l'étudient impartialement.

A l'heure actuelle, l'opinion presque générale est qu'effectuée avec l'antigène de Besredka, à l'aide d'une bonne technique, et judicieusement interprétée, la réaction *ne peut à elle seule donner la clef d'un diagnostic*, mais doit être regardée comme un *auxiliaire précieux de diagnostic* capable de donner d'*utiles indications*.

C'est au même titre qu'une réaction biologique (le Wassermann par exemple) un *renseignement complémentaire*,

un symptôme à ajouter à ceux fournis par les autres procédés d'examens ; c'est parfois même un élément de grande probabilité dans toute maladie qui n'a pas fait sa preuve.

Négative, la réaction de Besredka est un signe de grande probabilité en faveur de la non tuberculose. Elle garde toute sa valeur pour écarter le diagnostic de tuberculose quand elle est en concordance parfaite avec l'examen clinique et l'absence de bacilles dans les lésions. Ce principe est subordonné à des données particulières : une réaction négative peut s'observer soit au début de l'infection, soit dans les formes suraiguës et rapides. N'en est-il pas de même avec la réaction de Wassermann qui, négative dans les premières semaines après le chancre initial, ne permet pas d'exclure le diagnostic de syphilis ?

Positive, la réaction de Besredka implique presque toujours l'idée de tuberculose. C'est un symptôme à ajouter aux autres pour confirmer le diagnostic. Si la tuberculose est suffisamment établie par ailleurs, c'est un argument de plus ; mais la réaction devient utile surtout si le tableau clinique est contredit par l'absence de bacilles de Koch. Elle devient précieuse, dans tous les cas suspects ou douteux, où dans le doute clinique se pose la question de tuberculose. Elle permet de déceler la tuberculose latente et même la pré-tuberculose et de distinguer de la tuberculose les affections capables de donner le change avec elle (syphilis, mycoses, etc...). N'accorde-t-on pas semblable valeur à la réaction de Wassermann dans la syphilis ?

S'il y a *discordance* avec la clinique, il est indiqué de refaire la réaction après deux ou trois mois, car dans les jours qui suivent la primo-infection les anticorps ne se sont pas encore répandus dans le sang,

On peut ainsi voir la réaction de négative devenir progressivement positive, en passant par les intermédiaires : légèrement, partiellement positive, ce qui indique que l'on peut avoir à faire cas de ces intermédiaires auxquels certains auteurs refusent toute valeur.

De toute façon, que la réaction soit positive ou négative, le clinicien n'en reste pas moins maître de son jugement critique sur le cas particulier.

CHAPITRE VI

Valeur pronostique.

Existe-t-il un rapport entre la quantité des anticorps dans le sérum et les modifications cliniques et l'évolution apparente de la Tuberculose ? Est-il par suite possible de présumer de l'avenir d'une affection d'après les résultats de la réaction de fixation pratiquée en séries, à quelque deux ou trois mois d'intervalle, avec le sérum du même malade ?

Les discussions à ce sujet sont nombreuses. Pour les uns : Armand-Delille, Hillemand, Lestoquoy, Bezançon et Bergeron, Piéry, Mérieux et Glicksmann, la réaction n'a aucune valeur pronostique. Pour d'autres, les plus nombreux, il semble possible de retirer d'intéressantes données pronostiques de l'étude de la réaction en en comparant les résultats avec l'évolution clinique de la maladie.

L'expérimentation sur les animaux, de très nombreuses observations montrent que la réaction, négative au début de l'infection (15 jours chez le cobaye, plusieurs mois chez l'homme), devient progressivement positive jusqu'à la période d'état pour redevenir négative en cas d'infection suraiguë, de cachexie, de mort.

On ne peut dire que la réaction soit précoce, car elle nécessite la présence d'un foyer tuberculeux ayant un certain degré d'activité. Bezançon et Bergeron, Küss, s'attachant à ces cas de tuberculose à début récent, à lésions limitées, avec bacilles de Koch dans l'expectoration, trouvent sur 16 cas, 3 réactions fortement positives, 3 réactions faiblement positives et 3 réactions négatives. L'étude de la réaction dans la pleurésie, type de tuberculose à évolution purement locale, donne les mêmes enseignements (négative au début, progressivement positive après un certain temps d'évolution).

Mais dans une tuberculose confirmée à la période d'état la réaction positive, si elle indique l'existence d'un foyer tuberculeux en activité, démontre en même temps, par l'abondance des anticorps une bonne résistance de l'organisme contre l'infection.

A) Si, en même temps qu'on observe une amélioration clinique, la réaction devient progressivement négative, il est permis de présager, sinon la guérison réelle, anatomique, histologique même, du moins l'arrêt du processus évolutif et de porter un pronostic favorable. Les anticorps devenus superflus disparaissent peu à peu.

Nous-mêmes, pour 6 malades chez lesquels l'état de guérison apparente faisait rechercher la guérison anatomique, avons trouvé 4 réactions positives et 2 réactions négatives (l'une pour tuberculose suite de grossesse, paraissant guérie depuis 2 ans ; l'autre chez un malade à très bon état général pesant 80 kil. et mesurant 1 m. 72, n'ayant pas eu de bacilles depuis 1917).

Sergent chez 4 tuberculeux fibreux trouve les 4 fois la réaction d'emblée négative.

Rieux chez 6 malades guéris depuis 1 à 2 ans trouve encore chez tous la réaction positive. Par contre réaction négative chez deux anciens tuberculeux dont la maladie remontait pour l'un à 19 ans, pour l'autre à 5 ans.

Bezanco et Bergeron chez 7 anciens porteurs de bacilles, trouvent 3 réactions positives (dont 2 faiblement) et 4 négatives. A leur avis la réaction de fixation ne survit pas à la disparition des lésions caséeuses qui sont nécessaires à son apparition.

Armand-Delille, Bernard et Valtis sont d'accord pour constater, dans le sérum des tuberculeux traités par la méthode du pneumothorax artificiel un abaissement progressif du nombre des anticorps correspondant à la diminution d'importance et d'étendue des lésions du poumon.

On ne peut encore cependant, d'après la négativation de la réaction, affirmer la guérison complète d'un malade et en abandonner la surveillance. Les réveils plus ou moins tardifs d'une tuberculose en apparence éteinte sont en effet toujours possibles.

Du reste le caractère positif de la réaction paraît persister longtemps après la guérison clinique. N'en est-il pas de même dans la syphilis où la réaction de Wassermann peut demeurer longtemps positive, invitant ainsi le médecin à une surveillance continue. De la négativation de la réaction sous l'influence du traitement spécifique doit-il relâcher la surveillance et regarder comme impossibles des réveils tardifs ?

B) Si, au contraire, dans une tuberculose confirmée, la réaction, d'emblée négative ou de positive devenant négative correspond à une tuberculose rapide et aiguë, à

tendances cachectiques, ce fait est d'un sombre pronostic. Chacune des poussées évolutives semble diminuer la quantité des anticorps jusqu'à épuisement complet.

Aux nombreuses observations déjà publiées sur ce fait nous en ajouterons quatre personnelles. Il s'agit de réactions d'emblée négatives dans deux typhobacillozes, dans une tuberculose pulmonaire du troisième degré (avec Wassermann positif), dans une tuberculose méningée à forme lente et chronique.

D'après Grumbach, la négativité de la réaction au début et dans les formes avancées serait due autant au manque d'anticorps qu'à l'excès d'antigènes. De là pour cet auteur l'idée de rechercher ces derniers au moyen d'anticorps spécifiques. C'est la réaction de Besredka dite n° 2. Chez les tuberculeux avérés, la réaction classique dite n° 1 et cette réaction n° 2 sont toutes deux positives. Dans les cas douteux, la deuxième peut seule se montrer positive, alors que la première est négative.

Nous pouvons donc dire que l'on peut, en général, retirer de l'étude en série de la réaction chez le même malade d'heureuses indications pronostiques :

a) *La réaction de négative devenant progressivement positive indique la présence d'un processus tuberculeux évolutif en activité;*

b) *La réaction restant franchement positive indique une bonne résistance à l'infection;*

c) *La réaction de positive devenant progressivement négative indique, suivant l'évolution clinique apparente, soit la guérison, soit au contraire une infection suraiguë d'un sombre augure.*

CHAPITRE VII

Signification de la réaction et concordance avec les autres recherches de Laboratoire.

Est-ce une réaction d'immunité ?

Certainement non, puisqu'on la trouve positive chez les tuberculeux en activité.

Indique-t-elle une menace de tuberculisation ou le réveil d'une tuberculose ancienne ? Non, puisqu'on la trouve négative dans les tuberculoses pulmonaires ou pleurales au début et dans l'adénopathie trachéobronchique simple.

Est-ce une réaction témoin de la défense de l'organisme contre les produits toxiques sécrétés par les bacilles ? Peut-être, car la réaction est d'autant mieux accusée que l'organisme se défend mieux contre l'infection. Expérimentalement, Besredka a observé que la réaction marchait, jusqu'à un certain degré, de pair avec la résistance de l'animal. Chez le cobaye tuberculeux, la réaction devient négative dans les jours qui précèdent la mort. Chez le

lapin inoculé avec des bacilles humains auxquels il résiste bien, la réaction est durable et intense. Les recherches chez l'homme et les bovidés vérifient ces constatations.

On peut dire avec Rieux que, jusqu'à mieux informé, la réaction paraît répondre à une infection tuberculeuse existant déjà depuis quelque temps.

C'est, en tous cas, un argument de grande valeur en faveur d'une lésion tuberculeuse ayant un certain degré d'activité.

Rieux et Mlle Bass considèrent que la réaction n'est pas seulement une réaction témoin d'une tuberculose avérée, mais que d'une manière plus ample, plus précise, elle apparaît comme une réaction révélatrice d'une tuberculose latente.

La réaction ne serait donc pas seulement la *réaction de la tuberculose-maladie*, mais aussi et plus généralement la *réaction de la tuberculose-infection*, comme l'a entrevu Calmette.

Comparée aux réactions à la tuberculine, la réaction de fixation semble plus spécifique et moins étendue. La plupart des auteurs la considèrent comme supérieure au point de vue diagnostique et sans concordance avec les tuberculino-réactions. Citons à ce sujet les recherches de Sergent et de Pruvost, Aviragnet, Sévi (4 enfants ayant des lésions manifestes cliniquement et des réactions de Besredka positives, une seule cuti-réaction positive), de Ribadeau-Dumas (8 enfants nés de mères tuberculeuses : 7 Besredka positifs, pas une seule cuti-réaction positive).

Comparée à la recherche du bacille de Koch dans les produits pathologiques, la réaction paraît tout aussi spé-

cifique, mais plus sensible et plus précoce, surtout si cette recherche est difficile ou impossible (localisations viscérales profondes).

Comparée à la réaction d'agglutination de Courmont, la réaction paraît beaucoup moins étendue et moins sensible. Mlle Aïtoff étudiant simultanément ces deux réactions, trouve l'agglutination, avec l'émulsion de Courmont, positive chez 48.4 pour 100 des sujets, dont le sérum réagissait négativement avec l'antigène de Besredka.

Pour Arloing, Biot et P. Courmont, la réaction est beaucoup plus souvent positive que l'agglutination dans les formes graves de tuberculose ; mais ce sont là, disent-ils, des cas où le diagnostic clinique est facile. Par contre, ils estiment que l'agglutination pratiquée en séries chez le même malade est beaucoup plus intéressante pour préciser l'évolution et le pronostic de la maladie.

A notre avis, la réaction de fixation, *réaction témoin de la tuberculose avérée et réaction révélatrice d'une tuberculose latente ou suspecte, réaction de la tuberculose-maladie, et de la tuberculose-infection*, est un symptôme diagnostique qu'on n'a pas le droit de négliger.

CHAPITRE VIII

Valeur hygiénique, prophylactique et sociale.

Ainsi que le prouvent les nombreux cas de tuberculoses suspectes dépistées par la réaction de fixation, celle-ci présente donc un immense intérêt hygiénique, prophylactique et social.

Le nombre des tuberculeux latents, torpides, de toutes formes, est beaucoup plus considérable qu'on ne l'a cru pendant longtemps. D'après Calmette, 95 pour 100 des individus auraient au cours de leur existence subi l'atteinte tuberculeuse; mais il est facile de comprendre que la gravité de l'infection a été des plus variables suivant la virulence et l'abondance des germes infectants ou suivant la réceptivité ou l'intolérance de chaque sujet.

Cliniquement, sur 100 tuberculeux pulmonaires, 50 au moins ont présenté une atteinte tuberculeuse antérieure plus ou moins ancienne (hémoptysies, pleurésies, bronchi-

tes), suivie d'une période latente plus ou moins longue avant la réactivation.

Anatomiquement, on doit noter la fréquence extrême des foyers ganglionnaires, viscéraux ou osseux découverts à l'autopsie chez des sujets de forte constitution et de bonne santé.

La question de tuberculose latente, de présomption de tuberculose, de prétuberculose, est donc un problème difficile et nuancé. A sa solution, chaque médecin apporte sa culture médicale et plus encore peut-être sa tendance personnelle d'esprit, constate Rieux.

Et Sergent déclare : « Il n'y a aucune décision plus difficile à prendre que celle qui consiste à dire si une lésion pulmonaire chez un non cracheur de bacilles est tuberculeuse ou non et surtout si elle est en évolution ou cicatricielle. »

Chez les *nourrissons*, la réaction de fixation doit céder le pas à la cuti-réaction. Ribadeau-Dumas a montré que sur 17 nourrissons nés de mères tuberculeuses, 11 présentaient une réaction de fixation positive. 3 de ces réactions devinrent par la suite négatives en 1 à 3 mois.

Chez les *enfants*, la réaction acquiert de la valeur. Elle permet de découvrir les enfants infectés, de les surveiller et de les placer dans les conditions les plus favorables pour guérir. René Marie et Sorel, à l'hôpital de Brévannes, se servent de la réaction pour trier les enfants classés comme prétuberculeux. Sévi, dans une institution privée, sur 54 enfants de 7 à 14 ans, bien portants en apparence, trouve la réaction positive chez 4. Ces élèves examinés par la suite furent trouvés porteurs de lésions tuberculeuses confirmées par la clinique et la radiologie.

Chez les *adultes*, la réaction est un auxiliaire précieux de diagnostic pour différencier ce qui relève de la tuberculose de ce qui est dû à des infections toutes différentes.

Jointe à l'examen clinique, à la radiologie, et à la recherche des bacilles de Koch, précédant même parfois ce dernier examen, la réaction, sans être un signe pathognomonique de tuberculose, permet, jointe aux autres symptômes observés, de découvrir des malades à lésions évolutives, des cracheurs de bacilles. Le malade, source d'infection, peut alors être isolé de son entourage pour lequel il est un péril constant.

Bien mieux, la réaction est utile également pour dépister une primo-infection, une tuberculose à évolution purement locale (mais seulement après un certain temps d'évolution), une tuberculose latente, une surinfection tuberculeuse, et le mal, reconnu de bonne heure, peut être enrayé dans sa source.

Certains médecins de dispensaires : Devève, Lafosse, utilisent la réaction pour trier les tuberculeux à leur arrivée. Il semble cependant abusif de vouloir, comme certains l'ont prétendu, faire subir l'isolement complet, une cure sanatoriale ou des traitements intempestifs à des malades qui, sans symptômes locaux ou généraux, ne présentent qu'une réaction de fixation franchement positive.

Une des questions le plus à l'ordre du jour est celle des *vrais et des faux tuberculeux pensionnés de guerre*.

La distinction en est souvent délicate. Ne pourrait-on s'aider de la réaction de fixation ? Certaines de nos propres observations prouvent sa valeur en pareils cas. Ne pourrait-on l'employer également pour déceler l'atteinte tuber-

culeuse chez les *anciens gazés*? Nous croyons savoir que la question a été posée dans certains conseils de réforme et au Ministère de la Guerre, et bientôt peut-être nous pourrons voir, grâce au résultat d'une analyse, apporter des modifications au taux d'une pension, de même que nous en avons vu souvent être effectuées sur la foi d'un examen de crachats *correctement* effectué.

Il semble même possible d'envisager cette question de l'*armée* d'une façon plus large encore. Chaque conscrit, à son arrivée au Conseil de révision, devrait présenter le résultat de son examen de sang (Besredka et Wassermann de contrôle).

Le résultat de l'analyse, joint à l'examen général de l'individu, permettrait tout d'abord d'éliminer d'emblée les vrais tuberculeux. Pour tous les cas suspects, la liberté des médecins-inspecteurs ne serait pas en jeu d'après ce seul résultat pour réformer ou ajourner un individu. Mais un individu, classé dans le service armé ou le service auxiliaire, conserverait par la suite dans son dossier la fiche analytique indiquant l'état de son sang à son arrivée au corps. Plus tard, en cas d'aggravation ou d'amélioration de son état, une nouvelle analyse effectuée, comparée à la première, permettrait de juger de l'évolution de son mal et de différencier les soldats devenus tuberculeux par suite de causes inhérentes au service militaire, de ceux qui l'étaient déjà auparavant de façon plus ou moins latente. De plus, la réaction de Wassermann, effectuée au titre de contrôle, permettrait en même temps de déceler les syphilitiques plus ou moins latents, et il y aurait certainement des surprises!

Chez les *vieillards*, enfin, où la tuberculose prend si souvent une forme *camouflée* en raison de sa marche torpide, et de la concomittance d'affections bronchiques, de l'habitude d'avaler les crachats, la réaction peut encore rendre des services signalés. Ichock, sur 20 vieillards de 60 à 80 ans, à bon état général, qui toussaient sans y attacher d'importance, à antécédents personnels suspects, a observé 17 fois la réaction positive. Chez 8 de ces individus, il put, par la suite, rencontrer des bacilles de Koch dans l'expectoration. Très fréquemment, ces vieillards, vieux catarrheux qui ont toujours toussé et dont on ne se méfie pas, sont donc de dangereux diffuseurs de germes pour leur entourage.

Judicieusement interprétée, la réaction nous semble donc *un argument de grande valeur pour déceler une primo-infection ou une surinfection tuberculeuse, pour dépister une tuberculose camouflée ou latente, aussi bien chez les enfants que chez les adultes et les vieillards.*

C'est une méthode facile, pratique et rapide, donnant des résultats suffisamment précis et instructifs, pour que son champ d'action hygiénique et prophylactique puisse, à juste titre, s'étendre chaque jour davantage pour aider à la lutte engagée contre la tuberculose.

CONCLUSIONS

I. — Associées aux indications fournies par l'examen clinique et la radiologie, les recherches de laboratoire et en particulier la réaction de fixation du complément, fournissent un appoint intéressant et souvent essentiel pour le dépistage de la tuberculose.

II. — Pratiquée avec une technique bien fixée, à l'aide de produits spécifiques rigoureusement préparés (antigène de Besredka), la réaction démontre la présence d'anticorps tuberculeux dans le sang.

III. — Sa spécificité, discutée, est cependant suffisante pour que l'on puisse faire état des renseignements fournis par elle. La réaction est, en effet, généralement négative chez les non tuberculeux (85,4 pour 100) et généralement positive chez les tuberculeux avérés (90,4 pour 100).

La réaction peut cependant donner lieu à une fausse interprétation par sa positivité chez les non tuberculeux, en particulier chez les syphilitiques (76,9 pour 100) et chez les paludéens ; par sa négativité chez les tuberculeux confirmés, surtout dans les formes trop récentes ou suraiguës (9,6 pour 100).

IV. — Sous ces réserves et correctement interprétée, la réaction peut et doit entrer en ligne de compte dans le diagnostic des tuberculoses suspectes ou latentes. Elle peut ainsi permettre de connaître la nature tuberculeuse ou non d'un syndrome, quand les autres moyens cliniques ou bactériologiques de diagnostic sont en défaut.

V. — Une réaction de fixation, qu'elle soit positive ou négative, ne peut à elle seule donner la clef d'un diagnostic. Réaction témoin de la tuberculose avérée, et, de façon plus large, réaction révélatrice d'une tuberculose latente, réaction de la tuberculose-lésion et de la tuberculose-infection, ce n'est qu'un renseignement complémentaire, un symptôme à ajouter aux arguments fournis par les autres procédés de diagnostic.

VI. — Pratiquée en séries chez le même malade, à quelques mois d'intervalle, et comparée à l'évolution clinique apparente de la maladie, la réaction peut fournir d'assez utiles indications pronostiques.

VII. — Permettant de déceler une infection tuberculeuse, de dépister une lésion tuberculeuse camouflée ou latente, la réaction a une valeur hygiénique et prophylactique suffisante pour entrer en ligne de compte dans la lutte sociale contre la tuberculose.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu :

Paul COURMONT.

LE DOYEN,

Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 15 Juin 1923.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- AITOFF (Mlle Marguerite). — Rapports entre la réaction de fixation et la réaction d'agglutination. *C. R. Soc. Biol.* 27 mai 1922.
- ALLIOT. — Etude comparative cutiréaction et R. fixation chez les enfants. *Thèse Paris*, 1922.
- ANDRUS. — A clinical study of 289 sérum-réactions with tuberculo-antigens. *The Amer. Rev. of Tub.* Oct. 1922.
- ARLOING et BIOT. — Modalités et emploi de la R. fixation. *Rev. Tub.* n° 5, 1921.
- ARLOING et LANGERON. — Observat. sur valeur pratique de la R. fixat. *Rev. Tub.* n° 4, 1922, p. 431.
- ARLOING et LANGERON. — Réact. fix. sur liq. céphalo-rach. *Rev. Tub.* n° 4, 1922, p. 434.
- ARMAND-DELILLE, RIST et VAUCHER. — *C. R. Soc. Biol.* Avril 1913.
- ARMAND-DELILLE, HILLEMANT, LESTOQUOY. — Dimin. anticorps dans sérum des tuberculeux après pneumothorax. *C. R. Acad. Méd.* Séance 15 nov. 1921.
- Variation teneur anticorps du sérum chez tub. pulmon. *C. R. Soc. Biol.* 8 avril 1922.
- *Bull. Soc. Méd. Hôp.* n° 19, 8 juin 1922. Diagnostic de Tub. par R. fix. est-il actuellement possible? *Presse méd.* n° 69, 30 août 1922.
- Contribution à l'étude anticorps tub. *Annales méd.* Octobre 1922.

- ARMAND-DELILLE, GEORGES et DUCROCHET. — Teneur considérable en anticorps du sérum de certains enfants tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.* 13 janvier 1923.
- AVIRAGNET, GOLDENBERG et PEIGNAUX. — Recherches sur valeur séro-diagn. Tub. chez enfants. *Presse méd.* 11 oct. 1922.
- BASS (Mlle A.). — *Thèse Montpellier*, 1911.
— *Ctes R. Soc. Biol.* 16 oct. 1920.
- BELOT. — Diagn. nature adénopathie trachéobronch. chez enfants. *C. R. Soc. Biol.* 4 avril 1922.
- BERNARD (Léon), BARON et VALTIS. — Variation anticorps tubercul. dans sérum des mal. traités par pneumothorax. *Rev. Tub.* n° 2, 1922.
- BERNARD et VALTIS. — R. fixat. et tub. *Rev. Tub.* n° 2, 1922.
- BESREDKA. — *Ann. Inst. Pasteur*. Nov. 1913, p. 1009.
— *Paris Médical*, 1914-15.
— Culture du bac. tub. dans jaune d'œuf. *Ann. I. P.* mai 1921.
— B. et Manoukine. — *C. R. Soc. Biol.* 1914, p. 76.
— B. et Jupille. — *C. R. Soc. Biol.* 1914, p. 76.
- BESREDKA. — *Zeitschrift für Immun.* 1914, p. 77.
- BEZANÇON. — Bases actuelles du problème tub. Collection *Science et Civilisation*. Gauthier-Villars, édit.
- BEZANÇON et BERGERON. — Valeur réaction fixat. aux antigènes tuberculeux. *Rev. Tub.* n° 5, 1921.
— R. fixat. par antig. tub. Section Et. scientif. Œuvre tub. séance du 18 nov. 1922. *Rev. Tub.* n° 6, 1922.
- BOEZ et DUHOT. — *Ctes R. Soc. Biol.* Mai 1919.
- BOEZ et DUHOT. — *Ctes R. Soc. Biol.* Mai 1919.
- BOCQUET et NÈGRE. — Propriétés antig. in vivo des extraits de bac. de Koch. *C. R. Soc. Biol.* 18 mars 1922. — *Ibid.* 25 mars 1922. — *Ibid.* 1^{er} avril 1922.
- BRONFENBRENNER. — *Zeitschrift für Immun.* 1915, n° 25.
- BROCC, ROUSSEN, URBAIN, CAUCHEMEX. — Réact. fix. diagn. tub. bovidés. *C. R. Soc. Biol.* 1922, p. 502.

- BRITO-FONTES (de). — Réact. fix. du compl. avec le sérum de lépreux. *C. R. Soc. Biol.* 1922, p. 331.
- CALMETTE. — Infect. bacill. et tub. chez l'homme et les animaux. Masson, édit.
— *Ctes R. Soc. Biol.* 1911, n° 71.
- CALMETTE et GUÉRIN. — *Annales I. P.* Février 1912.
- CALMETTE, MASSOL et BRETON. — *Ctes R. Soc. Biol.* 1908.
- CAMUS et PAGNIEZ. — *C. R. Soc. Biol.* 6 juillet 1901.
- CARRÈRE. — Méthode déviat. appliquée diagn. tub. ocul. *C. R. Soc. Biol.* 22 oct. 1921.
- CRAMPON. — R. fix. dans tub. à l'aide antig.-B2. *C. R. Soc. Biol.* 13 mai 1922.
- COURMONT (Paul). — Comparaison des R. d'agglutination et de fixat. dans tub. pulmon. *Congrès Tub.* Paris 1920, et *Rev. Tub.* n° 2, 1922.
— Réactions humérales de la plèvre. *Journ. de méd. de Lyon*, mai 1922.
- COURCOUX. — R. fix. dans manifestat. locales de tub. *Rev. Tub.* n° 5, 1921.
- COURMONT (Paul) et DUMAS. — Résultats comparés des séro-réact. tub. au cours et dans convalesc. de fièvre typhoïde. *C. R. Soc. Biol.* 23 décembre 1922.
- DEBAINS et JUPILLE. — *Annales I. P.* Avril 1915.
- DUHOT. — R. fix. dans tub. *Pratique Méd. Franc.* Mars 1922.
- FRIED. — *Ctes R. Soc. Biol.* 23 octobre 1920.
- GOLBENBERG. — Séro-diagn. tub. au moyen R. fixat. *C. R. Soc. Biol.* n° 4, 1922.
— Comparaison R. fixat. au sérum chauffé et non chauffé. *C. R. Soc. Biol.* 28 janvier 1922.
- GOLDENBERG et FRIED. — *C. R. Soc. Biol.* 6 nov. 1920.
- GOURFEIN. — R. fix. dans tub. ocul. *Rev. générale ophtalmo.* n° 5. Mai 1922.
- GRUMBACH. — R. fix. à antig. Besred. *Presse méd.* 3 déc. 1921.
— Séro-diagn. Tub. par R. Besredka I et II, *Schweiz-Medic. Woch.* n° 6, 1922.
- GRYSEZ et BERNARD. — *Bull. I. P.* n° 3, 1921.

HEINEMANN. — La R. fix. dans tub. et erreurs dues au paludisme. *München. Mediz. Wochenschr.* 14 juillet 1922.

HRUSKA et PFENNINGER. — *Annales I. P.* Janv. 1921.

ICHOCK. — *Ctes R. Soc. Biol.* 27 nov. 1920.

— Réact. fix. dans tub. pulmon. *Revue tub.* n° 5, 1921.

ICHOCK, GOLDENBERG et FRIED. — R. fix. dans lupus. *C. R. Soc. Biol.* 6 nov. 1920.

INMAN. — *C. R. Soc. Biol.* 1914, p. 76.

KÜSS et RUBINSTEIN. — *Soc. Biol.* 14 février 1914.

— *Bull. Soc. Méd. Hôp.* 19 juin 1914.

— *Revue Tub.* n° 1, 1922.

LAFOSSE. — *Soc. des Dispens.* Octobre 1922.

— Valeur prat. réact. fix. *Rev. méd. Fr.* Oct. 1922.

LANZENBERG et JACQUOT. — Contrib. à étude R. fix. *Rev. Tub.* n° 5, 1921.

LETULLE. — Réact. hum. dans tub. *Thèse Paris*, 1912.

LISLE PUNCH. — Further evid. of the value of the compl. Fixat. test in pulm. tub. *British méd. Journ.* 15 juillet 1922.

MAISONNET et Mlle BASS. — R. fixat. dans tub. appareil génit.-urin. et tub. chirurg. *Rev. Tub.* n° 5, 1922.

MASSIAS. — Séro-diagn. Ant. Besr. dans sang et L. C. R. C. R. *Soc. Biol.* 13 juin 1922.

MASSOL et GRYZEZ. — *Soc. Biol.* 9 avril 1910. p. 588.

MERKLEN, LORTAT, JACOB. — Recherches sur valeur de l'antigène de Bested. *Rev. Tub.* n° 5, 1921.

MOREAU et YOTTE. — R. fix. dans tub. *Progrès médic.* 16 déc. 1922.

MOZER et FRIED. — *C. R. Soc. Biol.* 18 déc. 1920.

— *Annales I. P.* Juin 1921.

— *Presse méd.* 1^{er} juin 1921.

— Discussion clinique résultats R. fix. dans Tub. externes. *Rev. Tub.* n° 5, 1921.

NÈGRE et BOCQUET. — Pouvoir antig. extraits alcool. de bac. de Koch. *C. R. Soc. Biol.* 19 et 26 juin 1920.

— *Annales I. P.* Mai 1921.

- PANISSET, VERGE et GRASSET. — R. fix. dans tub. bovidés. *C. R. Acad. Sciences*, T. CLXXV, 1922.
- PELLIER. — *Thèse Montpellier*, 1920.
- PIERRY, MÉRIEUX, GILKSMAN. — R. fix. et appréciation caractère évolut. lésions. *Rev. Tub.* n° 5, 1921.
- RABINOVITCH-KEMPNER (Lydia). — Séro-diagn. tub. à antig. Besred. *Deutsche Med. Woch.* 24 mars 1922.
- RENAUX. — Différenciation principes actifs de la R. B. Wassermann et de séro-réact. tub. *Soc. Belge de Biol.* Séance 28 janvier 1922. *C. R. Soc. Biol.* 1922, p. 279.
- RIBADEAU-DUMAS, CUEL et PRIEUR. — Transmission antic. tub. de mère à enfant. *Rev. Tub.* n° 5, 1921.
- RIEUX et Mlle BASS. — Sect. Et. Scient. Œuvre tub. 8 jan. 1921. — *Presse méd.* 30 mars 1921. — *Annales I. P.* Juin 1921.
- RIEUX. — Enseignements R. fix. *Journ. Méd. Fr.* Sept. 1922.
- RIST et AMEUILLE. — A propos R. fix. dans tub. pulm. *Rev. Tub.* n° 5, 1921.
- RIST et VAUCHER. — *Soc. Biol.* 19 avril 1923.
- ROGERS. — Compl. fix. in tub. *The Journ. of, infections diseases.* Août 1920, p. 101.
- ROUSLACROIX. — R. fix. à ant. Besred. *C. R. Soc. Biol.* 20 déc. 1921.
- SELLERS et RAMSBOTTEN. — Compl. fix. Tests, in diagn. of tub. inf. *Journ. of Pathol. à Bact.* Avril 1922.
- SERGEANT et PRUVOST. — Ant. Besred. dans R. fix. *Rev. Tub.* n° 5, 1921.
- SÉVI. — *Presse méd.* 18 juin 1921.
- SIVORI. — La réact. organique dans tub. *Annali della Istituto Maragliano*, fasc. 4, 1920.
- THÉOBALT. — *Revue méd. de Franche-Comté*, avril 1923.
- THIODET. — R. Besred. *Thèse Alger*, 1922.
- URBAIN. — Durée conservat. Ant. Besred. *Rev. Tub.* n° 1, 1922. — Valeur ant. bac. tub. paratubercul. et autres microbes cultivés sur milieu à Pœuf. *C. R. Soc. Biol.* 11^e fév. 1922.

URBAIN et FRIED. — Spécificité Ant. Besred. *Annales L. P.* Mai 1921, p. 294.

VALTIS. — Pouv. Antig. des bac. Paratub. *C. R. Soc. Biol.* 11 nov. 1922.

— Pouv. Antig. Bacilles diphtériques. *C. R. Soc. Biol.* 21 oct. 1922.

WATKINS et BOYNTON. — *The Journ. of the amer. Med. assoc.* n° 14. 2 oct. 1920, et *Presse méd.* 18 déc. 1920.

WIDAL et LESOURD. — *C. R. Soc. Méd. Hôp.* 8 juillet 1901.

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos.	9
Introduction	11
Chapitre I. — Principe de la réaction.	15
Historique.	19
Chapitre II. — Technique	23
Eléments nécessaires	23
Disposition	29
Chapitre III. — Spécificité de la Réaction	37
Chapitre IV. — Recherches personnelles.	45
Article 1. — Tuberculoses viscérales.	47
» 2. — » des séreuses.	61
» 3. — » lymphatiques	64
» 4. — » ostéoarticulaires	68
» 5. — » cutanées	71
» 6. — » des organes des sens	73
» 7. — Septicémies bacillaires	77
» 8. — Tuberculose latente, Prétuberculose	78
» 9. — Les Non-Tuberculeux cliniques	82
» 10. — Tuberculeux syphilitiques.	84
Chapitre V. — Valeur diagnostique	87
Chapitre VI. — Valeur pronostique	91
Chapitre VII. — Signification et concordance avec les autres recherches de Laboratoire	95
Chapitre VIII. — Valeur hygiénique, prophylactique et sociale	99
Conclusions	105
Bibliographie.	107
